



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESIS DOCTORAL

**ANOMALÍAS ELECTROFISIOLÓGICAS
EN MEMORIA EPISÓDICA
ASOCIADAS AL CONSUMO
INTENSIVO DE ALCOHOL EN
JÓVENES UNIVERSITARIOS**

Rocío Folgueira Ares

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROCIENCIA Y PSICOLOGÍA CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2019





DECLARACIÓN DA AUTORA DA TESE

Anomalías electrofisiológicas en memoria episódica asociadas al consumo intensivo de alcohol en jóvenes universitarios

Dna. Rocío Folgueira Ares

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.*
- 2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.*
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.*
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.*

En Santiago de Compostela, 7 de Outubro de 2019

Asdo. Rocío Folgueira Ares





AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

Anomalías electrofisiológicas en memoria episódica asociadas al consumo intensivo de alcohol en jóvenes universitarios

D. Fernando Cadaveira Mahía
Dna. Socorro Rodríguez Holguín

INFORMAN:

*Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D/Dna. **Rocío Folgueira Ares**, baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.*

En Santiago de Compostela, 7 de Outubro de 2019

Asdo. D. Fernando Cadaveira Mahía

Asdo. Dna. Socorro Rodríguez Holguín



Llegará una época en la que una investigación diligente y prolongada sacará a la luz cosas que hoy están ocultas. La vida de una sola persona, aunque estuviera toda ella dedicada al cielo, sería insuficiente para investigar una materia tan vasta. Por lo tanto este conocimiento sólo se podrá desarrollar a lo largo de sucesivas edades. Llegará una época en la que nuestros descendientes se asombrarán de que ignoráramos cosas que para ellos son tan claras. Muchos son los descubrimientos reservados para las épocas futuras, cuando se haya borrado el recuerdo de nosotros. Nuestro universo sería una cosa muy limitada si no ofreciera a cada época algo que investigar. La naturaleza no revela sus misterios de una vez para siempre.

*SÉNECA, Cuestiones naturales,
Libro 7, siglo primero*

(Extraído de “Cosmos” Carl Sagan)



AGRADECIMIENTOS

Ese primer año de carrera, 2007, ya me estaba diciendo algo, todo aquel contenido, toda aquella información encajaba conmigo. La perspectiva se fue tornando más psicológicamente clara, todo estaba impregnado de ello, ese año me di cuenta.

Como buena preuniversitaria con muchas dudas, previo al inicio del curso, me acerqué junto con mi padre a conocer mi nuevo destino, la facultad de Psicología. Una mujer desconocida amablemente nos muestra las aulas de 1º, me da información precisa de los horarios e información muy concreta, mi capacidad de entonces para retener rostros ya no era muy buena. Mucho tiempo después el destino quiso que Coqui se pusiese de nuevo en mi camino para poner la nota de rigor a este trabajo. Mi otro director continúa la historia, el motor impulsor que me inició en este camino, Cadaveira. La vasta experiencia sobre los tejemanejes de la vida investigadora y su habilidad de simplificar lo que parece inabordable, con una nota de humor, hizo más llevaderos los problemas.

A mis compañeros Samuel, Pérez y Alberto por su ayuda desinteresada y por las divagaciones de despacho; a Dudi por sus ganas y su capacidad de transmitir las, hace fácil lo difícil; a Carina por sus aportaciones y por ser un modelo incansable a seguir ante las adversidades burocráticas y de todo tipo; a Javi, porque los problemas compartidos se hacen más asequibles y porque un compañero de laboratorio con las mismas preferencias circadianas es impagable. Los momentos de frescura de Zeltia y los cafés de Sandra.

A mis amigas friolenses por ser el bálsamo de desconexión en los fines de semana y al cuarteto compostelano por tan buenos momentos.

A la Unidad Viernes Clínicos por todos estos años alimentando mi parte más clínica y sistémica.

A mi familia, el eje central por el cual he seguido este camino, pues sin su apoyo nunca llegaría a sacar la “n” a doctoranda. A mi padre por su impulso hacia lo perfecto, a mi madre por su entendimiento en los momentos bajos y a mis padrinos porque los elogios suman en esta ecuación. A mi primo por las aventuras compostelanas de todos estos años. Y por supuesto, no menos importante, a Juan por su comprensión y por la “eterna” espera.

A todos aquellos que formaron parte de esta etapa, gracias.



RESUMEN

El consumo intensivo de alcohol (CIA) es un patrón de consumo intermitente, en forma de atracones que se concentra en sesiones de pocas horas, con alta prevalencia entre jóvenes y adolescentes. El CIA ha mostrado ser más perjudicial en un cerebro adolescente que en uno adulto, pues éste todavía se encuentra en pleno desarrollo y es más vulnerable a los efectos neurotóxicos del alcohol.

Este trabajo tuvo como objetivo valorar las posibles anomalías electrofisiológicas en memoria declarativa episódica, durante los procesos de codificación y de recuperación, en jóvenes universitarios (18 años) con un patrón CIA, de una forma transversal y longitudinal (2 años después de la 1ª evaluación). Hasta la fecha ningún estudio había abordado los subprocesos de memoria episódica mediante la técnica de los potenciales evocados (PEs) con más de una evaluación.

Se llevó a cabo un registro de PEs durante la realización de dos tareas de memoria episódica: Tarea de Memoria Lingüística y Tarea de Memoria Caras-Nombres. Los sujetos debían memorizar pares de ítems (palabra-palabra vs. cara-nombre) para posteriormente, ante la presentación de uno de los miembros del par (palabra vs. cara) recordar el ítem asociado.

Los resultados mostraron anomalías electrofisiológicas en algunos de los componentes de los PEs asociados al proceso de codificación en memoria de pares caras-nombres y pares de palabras, así como en componentes tempranos relacionados con la percepción de rostros. En cuanto al proceso de recuperación en memoria, detectaron anomalías durante la recuperación de pares de palabras, manifestándose en algunos de los componentes un patrón de afectación diferente entre hombres y mujeres con un consumo intensivo. Algunas de estas anomalías detectadas durante los procesos de codificación y de recuperación de pares de palabras se mantuvieron tras dos años de persistencia del patrón CIA; otras no se vieron confirmadas.

Palabras clave: Consumo intensivo de alcohol, memoria episódica, codificación en memoria, recuperación en memoria, potenciales evocados.



RESUMO

O consumo intensivo de alcohol (CIA) é un padrón de consumo intermitente, en forma de enchente que se concentra en sesións de poucas horas, cunha alta prevalencia entre mozos e adolescentes. O CIA mostrou ser máis prexudicial nun cerebro adolescente que nun adulto, pois este aínda se atopa en pleno desenvolvemento e é máis vulnerable aos efectos neurotóxicos do alcohol.

Este traballo tivo como obxectivo valorar as posibles anomalías electrofisiolóxicas en memoria declarativa episódica, durante os procesos de codificación e de recuperación, en mozos universitarios (18 anos) cun padrón CIA, de forma transversal e lonxitudinal (2 anos despois da 1ª avaliación). Ata a data ningún estudo abordou os subprocesos de memoria episódica mediante a técnica dos potenciais evocados (PEs) con máis dunha avaliación.

Levouse ao cabo un rexistro de PEs durante a realización de dúas tarefas de memoria episódica: Tarefa de Memoria Lingüística e Tarefa de Memoria Caras-Nomes. Os suxeitos debían memorizar pares de ítems (palabra-palabra vs. cara-nome) para posteriormente, ante a presentación dun dos membros do par (palabra vs. cara) recordar o ítem asociado.

Os resultados mostraron anomalías electrofisiolóxicas nalgúns dos compoñentes dos PEs asociados ao proceso de codificación en memoria de pares caras-nomes e pares de palabras, así como en compoñentes temperás relacionados coa percepción de rostros. En canto ao proceso de recuperación en memoria, detectáronse anomalías durante a recuperación de pares de palabras, manifestándose nalgúns dos compoñentes un padrón de afectación diferente entre homes e mulleres cun consumo intensivo. Algunhas destas anomalías detectadas durante os procesos de codificación e recuperación de pares de palabras mantivéronse dous anos despois tras a persistencia do padrón CIA; outras non se viron confirmadas.

Palabras clave: Consumo intensivo de alcohol, memoria episódica, codificación en memoria, recuperación en memoria, potenciais evocados



ABSTRACT

Binge drinking (BD) is a pattern of intermittent alcohol consumption concentrated in sessions of a few hours, with high prevalence among young people and adolescents. BD has been shown to be more harmful in the adolescent (than in the adult brain), as it is still maturing and therefore more vulnerable to the neurotoxic effects of alcohol.

The objective of this study was to evaluate electrophysiological anomalies in episodic declarative memory, during encoding process and retrieval process, in young university students (18 years) with a BD pattern. Two years after the first evaluation, participants were invited again for a follow-up. Currently, there are no studies investigating episodic memory processes using event related potentials (ERPs) with a longitudinal approach.

ERP recordings were carried out during the performance of two episodic memory tasks: Linguistic Memory Task and Faces-Names Memory Task. Participants had to memorize pairs of items (word-word vs. face-name), and during retrieval phase one member of the pair (word vs. face) was presented and they were asked to remember the associated item.

The results showed electrophysiological anomalies in some components of ERPs associated to memory encoding of faces-names pairs and word pairs, as well as in early components related to perception of faces. In relation to retrieval process, anomalies were detected during retrieval of word pairs, and some components presented a different pattern of affectation between men and women with a BD pattern. Some anomalies detected during encoding and retrieval processes persisted after two years in those participants who maintained a BD pattern of consumption; others anomalies were not presented.

Keywords: Binge drinking, episodic memory, memory encoding, memory retrieval, event related potentials



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	9
1.1. El patrón de consumo intensivo de alcohol	10
1.2. La maduración cerebral durante la adolescencia	11
1.3. Alcohol y cerebro adolescente.....	12
1.3.1. Efectos sobre los sistemas de neurotransmisión.....	12
1.3.2. Estudios con modelos animales.....	14
1.3.3. Estudios con jóvenes y adolescentes con trastorno por consumo de alcohol.....	15
1.4. Anomalías estructurales y funcionamiento neurocognitivo en jóvenes y adolescentes con CIA.....	16
1.4.1. Estudios de neuroimagen estructural.....	17
1.4.2. Estudios de neuroimagen funcional.....	19
1.4.3. Estudios neuropsicológicos	22
1.4.4. Estudios con electroencefalografía, potenciales evocados y magnetoencefalografía	25
1.4.4.1. Control inhibitorio y monitorización de la ejecución.....	25
1.4.4.2. Reactividad electrofisiológica a estímulos relacionados con alcohol y estímulos afectivos	27
1.4.4.3. Atención y memoria de trabajo	29
1.4.4.4. EEG basal y conectividad.....	30
1.4.4.5. Otros estudios	31
1.4.4.6. Síntesis de los estudios de PEs y CIA	31
1.4.5. Hipótesis explicativas sobre el significado funcional de las anomalías	32
1.5. Memoria declarativa.....	34
1.5.1. Estudios de la memoria declarativa mediante PEs	36
1.5.2. Estudios mediante PEs en CIA	41
1.5.3. Estudios mediante otras técnicas en CIA	43
2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	47
3. CONTEXTO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN	51
4. ESTUDIO I. TAREA DE MEMORIA CARAS-NOMBRES	57
4.1. Método	57

4.1.1. Tarea de memoria asociativa caras-nombres	57
4.1.1.1. Participantes	57
4.1.1.2. Tarea	57
4.1.2. Registro y procesado del EEG	59
4.1.2.1. Fase aprendizaje	59
4.1.2.2. Fase recuerdo	60
4.1.3. Análisis de datos	61
4.1.3.1. Datos electrofisiológicos. Fase de aprendizaje	61
4.1.3.2. Datos electrofisiológicos. Fase de recuerdo	61
4.2. Resultados	62
4.2.1. Datos demográficos y de consumo de los participantes	62
4.2.2. Fase aprendizaje	62
4.2.3. Fase recuerdo	65
4.2.4. Correlación entre variables de consumo de alcohol y variables de PEs	66
4.2.5. Resultados conductuales	66
4.3. Discusión.....	67
4.3.1. Codificación en memoria: Efecto Dm	67
4.3.2. Recuperación en memoria: LPC y EF	69
4.3.3. Percepción de rostros: N170 y VPP	70
5. ESTUDIO II. TAREA DE MEMORIA LINGÜÍSTICA	73
5.1.Método	73
5.1.1. Tarea de memoria lingüística	73
5.1.1.1. Participantes	73
5.1.1.2. Tarea	73
5.1.2. Registro y procesado del EEG	75
5.1.3. Fase aprendizaje. Factores seleccionados	76
5.1.4. Fase recuerdo. Factores seleccionados	78
5.1.5. Análisis de datos	79
5.2. Resultados	80
5.2.1. Datos demográficos y de consumo de los participantes (1ª y 2ª evaluación)	80
5.2.2. Fase aprendizaje	81

5.2.2.1. Primera evaluación	81
5.2.2.2. Seguimiento	82
5.2.2.3. Correlación entre variables de consumo de alcohol y variables de PEs.....	83
5.2.3. Fase recuerdo	84
5.2.3.1. Primera evaluación	84
5.2.3.2. Seguimiento	86
5.2.3.3. Correlación entre variables de consumo de alcohol y variables de PEs.....	88
5.2.3.4. Resultados conductuales.....	88
5.3. Discusión	88
5.3.1. Codificación en memoria: FN400c y LPCc	89
5.3.2. Recuperación en memoria: FN400 _r y LPC _r	91
5.3.3. Recuperación en memoria: LPN	94
5.3.4. Recuperación en memoria: EF	96
6. DISCUSIÓN GENERAL	99
7. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS	107
8. CONCLUSIONES	111
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	113
ANEXOS	135
ANEXO I. Informe del Comité de Bioética de la USC	137
ANEXO II. Trabajo publicado derivado del Estudio I	139



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cuadro resumen de los componentes de PEs asociados a la memoria episódica	42
Tabla 2. Pruebas administradas en la fase de entrevista	52
Tabla 3. Criterios de selección de las muestras	53
Tabla 4 Número de participantes en cada fase de los estudios	54
Tabla 5. Pruebas neuropsicológicas	54
Tabla 6. Pruebas aplicadas en la evaluación psicofisiológica.....	55
Tabla 7. Características demográficas y de consumo de los grupos Control y CIA en el Estudio I	63
Tabla 8. Factores temporales en la fase de aprendizaje	77
Tabla 9. Factores temporales en la fase de recuerdo.....	78
Tabla 10. Características demográficas y de consumo de los grupos Control y CIA en el Estudio II	80
Tabla 11. Ejecución conductual en la tarea de memoria lingüística	88



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Diseño de la tarea. (A) Fase de aprendizaje (B) Fase de recuerdo.....	58
Figura 2.	Grandes medias de los PEs en los grupos Control y CIA en la región parietooccipital	64
Figura 3.	Gran media de los PEs en los grupos Control y CIA en Cz.....	65
Figura 4.	Representación esquemática de una de las series de la TML durante el registro EEG.....	74
Figura 5.	Factores temporales analizados (reconstruidos a microvoltios) en la fase de aprendizaje.....	77
Figura 6.	Factores temporales analizados (reconstruidos a microvoltios) en la fase de recuerdo	79
Figura 7.	Trazado correspondiente al factor FT01 (FN400c) en la 1ª evaluación teniendo en cuenta las condiciones	81
Figura 8.	Trazados correspondientes al factor FT01 (FN400c) en el seguimiento teniendo en cuenta los grupos	83
Figura 9.	Gráfico de barras correspondiente a la interacción Grupo x Evaluación x Condición del FT01 (FN400c) en el seguimiento.....	83
Figura 10.	Trazados correspondientes al FT02 (LPN) en la 1ª evaluación	84
Figura 11.	Trazados correspondientes al componente FT03 (FN400r) en la 1ª evaluación	85
Figura 12.	Trazados correspondientes al FT03 (LPCr) en la 1ª evaluación	86
Figura 13.	Trazados correspondientes al factor FT02 (LPN) en el seguimiento.....	87
Figura 14.	Trazados correspondientes al factor FT02 (FN400r) en el seguimiento.....	87



1. INTRODUCCIÓN

Nuestros primeros ancestros primates experimentaron con el alcohol hace millones de años a través de las frutas fermentadas (Dudley, 2002). Este hecho, posiblemente, hizo que a través de miles de años de evolución una de las enzimas digestivas deshidrogenasas, encargadas de descomponer el alcohol en nuestro organismo, llamada ADH4, incrementara su capacidad para metabolizar el etanol (Carrigan et al., 2015). En el marco de esta perspectiva evolutiva, todavía no está claro si el genoma humano ha tenido el tiempo suficiente para adaptarse a las actuales bebidas alcohólicas, obtenidas de forma directa a través de la destilación y con un mayor contenido en etanol que la fruta fermentada, así como a unos patrones de consumo diferentes (Carrigan et al., 2015; Dudley, 2002).

El alcohol es la sustancia psicoactiva susceptible de provocar dependencia más extensamente usada desde hace siglos en múltiples culturas (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2014). El uso nocivo de esta sustancia supone cada año un 5.9% de defunciones, unos 3.3 millones, así como más de 200 enfermedades y trastornos (OMS, 2017). En España se han producido aproximadamente 420000 muertes relacionadas con el alcohol en lo que llevamos de siglo. Se estima que causa en nuestro país unas 24000 muertes, 50000 hospitalizaciones, 4000 casos de trastornos del espectro alcohólico fetal y 600 suicidios al año (Montes-Santiago y Roseiro-Sordo, 2018). Todo ello supone unos altos costes sociosanitarios que colocan al abuso/consumo de alcohol entre los problemas más preocupantes a abordar en la actualidad. Por otra parte, el inicio en el consumo de esta sustancia se realiza en edades tempranas, en Europa un 47% de los estudiantes han informado del uso de alcohol a los 13 años o antes (Kraus et al., 2016); en España el 76,9% de los estudiantes de entre 14 y 18 años lo han probado alguna vez (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones [OEDA], 2018) por lo que sigue siendo la droga más ampliamente usada entre los adolescentes (Johnston et al., 2018). A estos datos sobre consumo, se añade que el patrón más prevalente entre jóvenes y adolescentes es el de consumo intensivo o en

atracción (Farke y Anderson, 2007; *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* [SAMSHA], 2009; Kraus, Baumeister, Pabst y Orth, 2009). Este tipo de consumo, realizado de forma concentrada resulta más dañino que el consumo regular (Becker, Veatch y Díaz-Granados, 1998; Duka et al., 2004).

1.1. EL PATRÓN DE CONSUMO INTENSIVO DE ALCOHOL

El *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* [NIAAA], en 2004, definió el consumo intensivo de alcohol o CIA (*Binge Drinking*, según la denominación anglosajona), como un patrón que se caracteriza por la ingesta de cinco o más unidades de bebida estándar (UBEs¹) (cuatro o más para las mujeres) en una sola ocasión en un intervalo de dos horas, alcanzando un nivel de concentración en sangre de 0.08 g/dl (0.8 g/l en la escala más habitual en Europa). El nivel de concentración de alcohol en sangre (CAS) se estima habitualmente de acuerdo a la fórmula simplificada de Widmark (Posey y Mozayani, 2007) que establece:

$$\text{CAS (gr/l)} = \frac{\text{Cantidad de alcohol consumida (gr)}}{\text{Peso corporal (Kg) x r}} - (\text{tm x horas})$$

En donde “r” es la proporción agua/grasa, con valor de $0.55 \pm 0,11$ para mujeres y $0.68 \pm 0,17$ para hombres; “tm” es la tasa de metabolización en una hora, con un valor de 0.18 para mujeres y 0.15 para hombres.

A esta definición, cada vez más investigadores le añaden una referencia de frecuencia para su consideración como un comportamiento de riesgo que deber ser objeto de preocupación. Parada et al. (2011a), a partir de una revisión de la literatura, consideraron consumidores intensivos de alcohol (CIA) a las personas que han realizado este tipo de consumo al menos una vez en el último mes.

Frecuentemente, este modo de ingesta alterna períodos de abstinencia con episodios de consumo que llevan a la embriaguez (Courtney y Polich, 2009; Parada 2011a). La prevalencia del CIA es alta entre los adolescentes y jóvenes, tanto es así que el 35% de jóvenes europeos

¹ En España una consumición de fermentados y media de destilados equivale a una UBE, es decir, 10 gramos de alcohol. Esta medida varía en función de los países, en Reino Unido la UBE se establece en 8 gr. de alcohol, en EE.UU y Portugal en 14 gr. de alcohol y en Japón aproximadamente en 20gr.

15-16 años han informado de al menos un episodio de CIA al mes (Kraus et al., 2016). En España el 31.7% de los jóvenes de 14-18 años han consumido alcohol en forma de atracón en los últimos 30 días (OEDA, 2018) y se constata que este modo de consumo aumenta con la edad. Alcanza su pico máximo en la veintena, a los 18 años en las mujeres y a los 22 años en los hombres, y va decreciendo al final de la juventud, a partir de los 24 años (Moure-Rodríguez et al., 2016). Las prevalencias en función del género son equiparables (Kraus et al., 2016), aunque en España las mujeres manifiestan un consumo ligeramente superior en el rango de edad de los 14 y 15 años (14.6% y 27.3% respectivamente) que los varones (13.2% y 25.5%) (OEDA, 2018).

Este patrón de consumo se ha asociado con numerosos problemas, como peor rendimiento académico, profesional y social así como una mayor tendencia hacia conductas de riesgo en estudiantes universitarios (El Ansari, Stock y Mills, 2013; Jennison, 2004;). También se ha asociado a un incremento del riesgo de abuso/dependencia de alcohol en la edad adulta (Chassin, Pitts y Prost, 2002). Por todo ello, cada vez es mayor el número de trabajos que se han interesado por el estudio de este fenómeno y cómo afecta al cerebro de los jóvenes y adolescentes.

1.2. LA MADURACIÓN CEREBRAL DURANTE LA ADOLESCENCIA

La adolescencia es un período caracterizado por una rápida e importante maduración conductual, cognitiva, hormonal y neurobiológica (Silveri et al., 2014). Esta etapa es considerada de especial vulnerabilidad al consumo/abuso de alcohol y drogas (Crews, Mdzinarishvili, Kim, He y Nixon, 2006), debido a que las conductas propias de este período como el aumento de la impulsividad, la menor capacidad para tomar decisiones adecuadas y la asunción de riesgos (Nixon y McClain, 2010; Spear, 2011; Tapert y Schweinsburg, 2005) aumentan la probabilidad de incurrir en consumo/abuso de alcohol. Así mismo, es un período crítico para el desarrollo cerebral, durante el cual el alcohol y las drogas pueden ser factores ambientales significativos que modulen dicho desarrollo (Crews et al., 2006).

Especial interés tiene para nosotros el proceso de neuromaduración cerebral que continúa hasta bien entrada la tercera década de vida (Lebel y Beaulieu, 2011). Durante este período se producen cambios sustanciales de volumen en la sustancia gris y blanca del cerebro. El volumen de sustancia blanca se incrementa linealmente durante la adolescencia debido al aumento de la mielinización de los axones, lo que permite una comunicación más eficaz entre

regiones cerebrales (Stiles y Jernigan, 2010). Por su parte, la sustancia gris, formada por cuerpos neuronales y dendritas, experimenta en general un cambio en forma de U invertida, que refleja procesos de poda sináptica, es decir, eliminación de conexiones neurales infrutilizadas o innecesarias (Ostby et al., 2009). Estos cambios neurales se producen a diferente ritmo entre las áreas cerebrales, iniciándose principalmente en regiones posteriores y progresando hacia regiones más anteriores, de modo que la corteza prefrontal (CPF) es una de las últimas en madurar (Gogtay et al., 2004), y por lo tanto especialmente vulnerable a los efectos del alcohol (Arain et al., 2013).

Cabe también tener en cuenta que los ritmos en el neurodesarrollo cerebral son diferentes en función del sexo. En la adolescencia, el volumen de sustancia blanca aumenta en ambos sexos con la edad, pero este incremento se produce de forma más rápida en los varones. Por su parte, el volumen de sustancia gris alcanza su pico máximo de forma más temprana en las mujeres, por lo que los volúmenes cerebrales en esta etapa son relativamente mayores en los varones que en las mujeres (para una revisión véase Lenroot y Giedd, 2010).

Esta disminución general de la sustancia gris y el aumento de la sustancia blanca durante la adolescencia y la juventud, que se completa entrada ya la tercera década de vida, está relacionada con una mejora en el procesamiento de la información, y es necesaria para el correcto funcionamiento de las funciones cognitivas más complejas (Squeglia, Jacobus, Sorg, Jernigan y Tapert. 2013).

1.3. ALCOHOL Y CEREBRO ADOLESCENTE

1.3.1. Efectos sobre los sistemas de neurotransmisión

La investigación sobre los efectos del alcohol en el cerebro adolescente se ha desarrollado en varios planos, siendo el estudio sobre los sistemas de neurotransmisión uno de ellos.

Durante la adolescencia los sistemas de neurotransmisión se están refinando, y probablemente este hecho tenga influencia en la capacidad de respuesta al alcohol y a otras drogas de abuso (Silveri, Dager, Cohen-Gilbert, y Sneider, 2016).

Los estudios con modelos animales han demostrado la afectación de los sistemas de neurotransmisión ante un consumo intensivo de alcohol en animales adolescentes. A continuación se describen los efectos de esta sustancia sobre los principales sistemas de

neurotransmisión, con una especial atención sobre el glutamato por su papel clave en el hipocampo y, por tanto, en procesos de aprendizaje y memoria.

El glutamato, principal neurotransmisor excitador en el cerebro y su receptor, N-metil-D-aspartato, (NMDA), así como los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitorio, experimentan un aumento importante durante la adolescencia y luego disminuyen hasta alcanzar los niveles adultos (Silveri et al., 2016). La inmadurez de estos dos sistemas de neurotransmisión durante la adolescencia podría estar alterando el equilibrio excitatorio-inhibitorio cerebral propio del cerebro adulto. Esto puede producir una mayor resistencia a determinados efectos del alcohol (Spear y Swartzwelder, 2014) tales como los efectos sedante-hipnóticos, los motores o los asociados a la abstinencia aguda (Crews, Vetreno, Broadwater y Robinson, 2016). Esta sensibilidad atenuada a determinados efectos del alcohol incrementaría el riesgo de un mayor consumo excesivo en la adolescencia (Crews et al., 2016). De hecho, estudios como el de Spear y Swartzwelder, 2014) han constatado que la cantidad de alcohol consumida tanto en adolescentes humanos como en roedores es aproximadamente el doble que en adultos, siendo esto un índice de resistencia.

El alcohol actúa como antagonista de los receptores NMDA, los cuales presentan una extensa distribución por todo el cerebro, pero principalmente en las neuronas hipocampales. La acción antagónica del alcohol provoca el bloqueo de estos receptores, impidiendo la entrada de iones de calcio en la neurona, lo que conlleva un deterioro de la potenciación a largo plazo y una menor neuroplasticidad (Crews et al., 2016). Todo ello tiene como consecuencia un cerebro adolescente más sensible que el adulto a las alteraciones de memoria dependientes del hipocampo, que puede tener implicaciones en la consolidación de memorias y la formación de nuevos aprendizajes (Guerri, 2000; Nixon y Crews, 2002;), así como a fenómenos inducidos por intoxicaciones agudas caracterizados por episodios de amnesia o *blackouts* (Ayesta, 2002). El alcohol, además, potencia la actividad gabaérgica, favoreciendo el flujo de cloro a través de ciertas subunidades del receptor GABA A. Esto explica sus acciones ansiolíticas, atáxicas, amnésicas y sedantes, así como la inducción del coma cuando se administra en dosis elevadas (Ayesta, 2002; Crews et al., 2006;). Teniendo en cuenta las acciones del etanol sobre estos dos sistemas de neurotransmisión, éste actúa propiamente como un depresor del sistema nervioso central.

Con respecto a los efectos placenteros y sus propiedades adictivas, el alcohol aumenta el número de descargas de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral así como en el núcleo accumbens, claves en la vía mesolímbica, una de las más importantes del mecanismo cerebral de recompensa (Ayesta, 2002).

1.3.2. Estudios con modelos animales

El estudio de los efectos de un consumo intermitente de alcohol en la adolescencia se ha iniciado a través de investigaciones con modelos animales. El hipocampo y la CPF, regiones que siguen cursando cambios madurativos en esta etapa del ciclo vital, han sido objeto de especial atención por su mayor sensibilidad a los efectos del alcohol en este período (Crews, Braun, Hoplight, Switzer y Knapp, 2000; Guerri y Pascual, 2010). El CIA se relaciona con el incremento de la muerte neuronal en estas dos regiones (Pascual, Blanco, Cauli, Miñarro y Guerri, 2007), alteraciones en el grosor de la corteza cerebral en la etapa adulta (Vetreno, Yaxley, Paniagua, Johnson y Crews, 2017), reducciones en la neurogénesis hipocampal tanto en primates no humanos como en roedores (Taffe et al., 2010; Vetreno y Crews, 2015) y alteraciones sinápticas en la CPF (Montesinos et al., 2015).

Las alteraciones cerebrales en el hipocampo y la CPF en las ratas adolescentes expuestas a este patrón de consumo se ven reflejadas a nivel comportamental. Los estudios muestran una mayor desinhibición e impulsividad en tareas relacionadas con la CPF, que requieren un alto grado de flexibilidad cognitiva y autocontrol (Hiller-Sturmhöfel y Spear, 2018), así como en tareas de memoria espacial dependientes del hipocampo (Chin, Van Skike y Matthews, 2010).

En la última década se han publicado un buen número estudios que señalan la importancia de la activación del sistema neuroinmunitario en relación al daño cerebral asociado al abuso de alcohol en la adolescencia. Trabajos como el de Pascual et al., (2007) han indicado que un patrón CIA en este período aumenta los niveles de moléculas inflamatorias como la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Estos incrementos producen la muerte neuronal en varias regiones del neocórtex, hipocampo y cerebelo, así como efectos neuroconductuales que perduran hasta la etapa adulta. Los papeles de la COX-2 y de la iNOS en los procesos inflamatorios y en el estrés oxidativo tienen una evidencia consolidada, y los elevados niveles de estas enzimas se producen ante el daño cerebral, como en el caso de la isquemia, la excitotoxicidad y las enfermedades

neurodegenerativas (Pascual et al., 2007). Así mismo, estos autores han demostrado que la administración de inhibidores no esteroideos antiinflamatorios en ratas antes del tratamiento CIA previene tales consecuencias.

Parece que en este proceso de activación del sistema inmunitario los receptores llamados de tipo Toll o TLRs median en el mecanismo de neuroinflamación por el cual el alcohol causa daño neural. Concretamente el etanol sobreactiva el receptor TLR4 y desencadena una cascada de procesos que conduce a la inducción y liberación de citoquinas inflamatorias, lo que acaba por producir daño neuronal (Alfonso-Loeches, Pascual-Lucas, Blanco, Sánchez Vera y Guerri, 2010; Alfonso-Loeches y Guerri, 2011). Así mismo, la activación de estos receptores provocan la estimulación de la microglía, lo que podría poner en peligro la permeabilidad y la integridad de la barrera hematoencefálica, y también son responsables de alteraciones en la mielina, desencadenando un proceso de desmielinización y pérdida de la sustancia blanca (Alfonso-Loeches et al., 2012, Alfonso-Loeches, Urena-Peralta, Morillo-Bargues, Gómez-Pinedo y Guerri, 2016). Estos cambios se han asociado con disfunciones conductuales de larga duración en ratones jóvenes adultos (Montesinos et al., 2015).

En suma, los hallazgos de las investigaciones con modelos animales ponen de relieve que un patrón de consumo de alcohol intermitente, con una mayor frecuencia de episodios y en edades más tempranas supone una mayor afectación de la CPF y del hipocampo en las ratas adolescentes respecto a las adultas.

1.3.3. Estudios con jóvenes y adolescentes con trastorno por consumo de alcohol

Con respecto a los estudios en humanos, las investigaciones con adolescentes y jóvenes con trastorno por consumo de alcohol (*alcohol use disorder*, AUD) usando imagen por resonancia magnética (IRM), han encontrado un volumen reducido de la sustancia gris en los lóbulos frontal, temporal y parietal izquierdos en adolescentes con AUD sin comorbilidad psiquiátrica (Fein et al., 2013) así como en la CPF (Medina et al., 2008). Otra área de interés por su implicación en la consolidación de la memoria ha sido el hipocampo (Squeglia et al., 2014), para el cual la evidencia ha sido más inconsistente, con estudios con jóvenes con AUD que mostraron un reducido volumen hipocampal (De Bellis et al., 2000; Nagel, Schweinsburg, Phan y Tapert, 2005) y otros que no encontraron estas diferencias (Fein et al., 2013).

En cuanto a los estudios de resonancia magnética funcional (IRMf), se ha informado de que los jóvenes con AUD mostraron anomalías en la activación cerebral de las redes

neuronales involucradas en diversos procesos cognitivos. Amlung, Sweet., Acker, Brown y MacKillop (2014) informaron de mayor activación en jóvenes con AUD en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL), la ínsula, la corteza parietal posterior y la corteza cingulada posterior, regiones involucradas en el proceso de toma de decisiones. Por otra parte, en estudios liderados por Tapert se encontró una hiperactivación en áreas anteriores izquierdas, límbicas y del sistema visual ante estímulos relacionados con el alcohol en los jóvenes con AUD (Tapert et al., 2003). También informaron de mayor activación parietal bilateral y menor activación en el giro precentral izquierdo y en el cerebelo durante la realización de una tarea de memoria de trabajo (Caldwell et al., 2005; Tapert et al., 2004).

En suma, los estudios mediante técnicas de neuroimagen en pacientes con AUD también informan de anomalías estructurales y funcionales asociadas al consumo intensivo de alcohol, justificando la alerta activada por los estudios con animales. Sin embargo, sea por tratarse de estudios en otras especies, sea por la presencia de importantes factores de confusión con muestras de sujetos con AUD (comorbilidad psicopatológica, policonsumo, consumo de fármacos,...) se hace evidente la necesidad de realizar estudios en adolescentes y jóvenes sanos con un patrón CIA, a fin de identificar los posibles efectos neurocognitivos de este patrón y poder caracterizar una posible trayectoria hacia el AUD.

1.4. ANOMALÍAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONAMIENTO NEUROCOGNITIVO EN JÓVENES Y ADOLESCENTES CON CIA

El cuerpo de investigaciones sobre CIA en humanos se ha ido incrementando paulatinamente a partir del año 2000. Desde entonces han merecido una atención especial los procesos que involucran la actividad de la corteza prefrontal como la atención, memoria de trabajo, control inhibitorio y toma de decisiones, así como tareas de memoria y aprendizaje que involucran principalmente áreas como el hipocampo (López-Caneda, Mota et al., 2014).

En un primer punto se describirán los estudios neuroestructurales, seguido de los principales resultados neuropsicológicos, continuando por el análisis de los datos neurofuncionales y, finalmente, las anomalías psicofisiológicas relacionadas con este patrón de consumo CIA. De este modo, se pretende ofrecer una visión general sobre el estado actual de la cuestión a tratar, siendo el apartado 1.5. el que tratará con más detalle los resultados correspondientes a la literatura sobre CIA y memoria declarativa.

1.4.1. Estudios de neuroimagen estructural

En la misma línea que las investigaciones con jóvenes con AUD, los estudios sobre adolescentes con un patrón CIA mediante imagen por tensión de difusión (ITD) han mostrado anomalías microestructurales en la sustancia blanca, con menor anisotropía fraccional (índice de complejidad estructural de los axones mielinizados) en diversos tractos de asociación, proyección y comisurales (Jacobus et al., 2009; McQueen et al., 2009). La integridad de las fibras de la sustancia blanca correlaciona de forma positiva con el rendimiento neurocognitivo (Elofson, Gongvatana y Carey, 2013) que podría verse, pues, afectado por este patrón de consumo. Luciana, Collins, Muetzel y Lim (2013) también han informado de menor anisotropía fraccional en el fascículo frontooccipital inferior en el hemisferio derecho y en la región caudado/talámica dorsal izquierda en los CIA (14-19 años). Por su parte, otros autores han informado de patrones de afectación de la integridad de la sustancia blanca diferentes en función del sexo, con mayor anisotropía fraccional en los hombres CIA y menor en las mujeres CIA, entre 18-25 años, en varios segmentos del cuerpo calloso (K.W. Smith et al., 2015).

En cuanto a la sustancia gris, los datos parecen apuntar a menor volumen y grosor en los jóvenes CIA en diversas estructuras corticales y subcorticales (para una revisión véase Cservenka y Brumback, 2017). Estudios como el de Pfefferbaum et al. (2016), con una amplia muestra de sujetos ($n = 134$), apuntaron a menor espesor cortical e inferior volumen total de las cortezas frontal, temporal y cingulada de los CIA (12-21 años) en comparación a los controles. También se ha informado de menor volumen en el hipocampo izquierdo (Medina, Schweinsburg, Cohen-Zion, Nagel y Tapert, 2007) así como en el cerebelo (Lisdahl, Thayer, Squeglia, McQueen y Tapert, 2013) en los consumidores intensivos con respecto a sus pares controles.

Los estudios longitudinales, parecen apuntar en la misma dirección que los transversales. De esta manera, Heikkinen et al. (2017), en una investigación realizada a lo largo de 10 años, informaron de que los CIA exhibían menor volumen de la sustancia gris en la corteza cingulada anterior (CCA), la corteza orbitofrontal derecha, la corteza frontopolar, el giro temporal superior derecho y la corteza insular derecha en comparación al grupo control (GC). Por su parte, Luciana et al. (2013) indicaron que los jóvenes que se iniciaban en el consumo de alcohol mostraban, en el seguimiento a dos años, una reducción del grosor cortical en el giro frontal medio derecho, así como menor desarrollo de la sustancia blanca en el giro

precentral, el giro lingual, el giro temporal medio y la CCA. En la misma línea, Squeglia et al. (2015), en un seguimiento a ocho años, informaron que los jóvenes que mantenían un patrón CIA a lo largo de tres años y medio mostraban una reducción acelerada de la sustancia gris cortical, concretamente en regiones laterales frontales y temporales, así como un incremento atenuado de la sustancia blanca en el cuerpo calloso y en la protuberancia. Los autores sugieren que esta disminución prematura de la sustancia gris cortical y el menor desarrollo de la sustancia blanca son procesos similares a los observados en adultos con alcoholismo crónico. Por su parte, Meda et al. (2018), en un seguimiento realizado durante dos años, indicaron que los individuos (18-23 años) con patrones de consumo más elevados tuvieron mayor disminución del volumen hipocampal/parahipocampal. También informaron de una relación entre la disminución de volumen de la sustancia gris y peor ejecución en el *California verbal learning test* (CVLT). Cabe tener en cuenta que en este estudio no se excluyeron casos con consumo de otras drogas o con historia familiar de alcoholismo entre otras variables que podrían estar modulando los resultados. Otros estudios apuntaron también a una vulnerabilidad preexistente previa al inicio del consumo de alcohol, al encontrar menores volúmenes en la amígdala, en regiones frontales (giro frontal medio y *pars triangularis*) y en regiones temporales (giros temporales inferior y medio) así como mayor volumen cerebelar (Squeglia et al., 2014).

Cabe mencionar que hay otros estudios que apuntaron en una dirección opuesta a lo previamente comentado. Doallo et al. (2014) evaluaron a universitarios (20-24 años) que llevaban al menos tres años con un patrón CIA e informaron de mayor volumen cortical en áreas frontales, concretamente en la región prefrontal dorsolateral media izquierda. Este volumen correlacionó positivamente con la puntuación total de errores en el *Self-Ordered Pointing Test* (SOPT). Por su parte, Sousa, Sampaio, Marques, Gonçalves y Crego (2017) observaron en los CIA (18-23 años) mayor densidad de sustancia gris en el giro frontal medio izquierdo. Además, informaron de una correlación positiva entre esa densidad y la subescala de autocontrol de la *Barrat impulsiveness scale* (BIS). Por último, Howel et al., (2013) informaron de que los CIA (18-28 años) presentaban mayores volúmenes de sustancia gris en el estriado ventral en comparación al GC. Los autores indicaron que estos resultados fueron diferentes a lo que se han observado en poblaciones con AUD (menor volumen del estriado ventral).

A pesar del incremento del número de investigaciones en este ámbito en los últimos años, todavía quedan por dilucidar varias cuestiones, como la dirección de estos cambios (mayor/menor volumen), en qué áreas se localiza la afectación y qué variables lo modulan. Tomados en su conjunto, predominan los estudios que informan que el consumo intensivo de alcohol se asocia a menor volumen de sustancia gris en varias regiones, especialmente corticales, prevaleciendo como explicación los posibles efectos neurotóxicos del alcohol; pero también se informa en algunos de mayor volumen y se apuntan como principales razones la perturbación de los procesos de poda sináptica, historias de consumo más prolongadas o la concurrencia de policonsumo de cannabis. En cualquier caso, se deben tener en cuenta las limitaciones de los estudios de naturaleza transversal para valorar una trayectoria de desarrollo no lineal como la que ocurre con el volumen de la sustancia gris en la adolescencia. Como sugieren en su revisión Jones y colaboradores, serán necesarios más estudios longitudinales con suficientes evaluaciones para aclarar los efectos del patrón CIA sobre el volumen de la sustancia gris a lo largo de la adolescencia y la adultez temprana (Jones, Lueras y Nagel, 2018).

1.4.2. Estudios de neuroimagen funcional

Un buen número de investigaciones han empleado la IRMf para estudiar diferentes aspectos del funcionamiento cognitivo en jóvenes CIA; estos estudios se han centrado especialmente en funciones ejecutivas como el control inhibitorio, la toma de decisiones o la memoria de trabajo (con un papel preponderante de la corteza prefrontal) y en la formación de nuevas memorias (hipocampo y estructuras adyacentes).

En este apartado revisaremos los estudios más relevantes que tratan sobre los procesos relacionados principalmente con la CPF. En el apartado 1.5. se abordarán los estudios centrados en memoria declarativa episódica.

En cuanto al proceso de control inhibitorio, algunos estudios que han utilizado tareas Go/NoGo, con imágenes asociadas al alcohol, han informado de que los CIA presentaban mayor actividad en regiones relacionadas con el proceso de control ante la inhibición exitosa de la respuesta a estímulos relacionados con el alcohol en comparación al GC (Ames et al., 2014). Estos autores sugirieron un mayor esfuerzo por parte de los CIA ante la retención de una respuesta, debido a un control inhibitorio deficiente por la mayor saliencia de los estímulos alcohólicos (Ames et al., 2014). En otro estudio, Cohen-Gilbert et al. (2017)

utilizaron imágenes emocionales positivas, neutras y negativas que los participantes debían ignorar mientras realizaban la tarea Go/NoGo. Los autores informaron que los CIA presentaban menor activación de regiones implicadas en el funcionamiento ejecutivo durante la inhibición exitosa en contextos con imágenes negativas. Estos hallazgos parecen sugerir que el procesamiento de imágenes emocionales negativas interfiere en el proceso de control inhibitorio en los CIA en comparación al GC. Por su parte Wetherill, Squeglia, Yang, y Tapert (2013) informaron de anomalías en la activación de regiones cerebrales relacionadas con el control inhibitorio previas al inicio del CIA. Los jóvenes CIA, antes de iniciarse en este patrón de consumo, presentaron menor activación de regiones asociadas al control cognitivo ante la inhibición exitosa. Sin embargo, tras el inicio del CIA, se presentó el patrón contrario, mayor activación de estas áreas en comparación a los no CIA. Jones et al. (2018) han sugerido que la hipoactivación de la red frontoparietal durante la inhibición podría ser un factor de vulnerabilidad de cara al inicio del uso del alcohol; sin embargo, tras el inicio, la hiperactivación de la misma red durante la inhibición podría ser un factor de riesgo para el aumento del consumo de alcohol.

En relación a la toma de decisiones, Xiao et al. (2013) indicaron que los CIA mostraban mayor actividad en la amígdala izquierda y en la ínsula durante la ejecución de la *Iowa gambling task* (IGT) junto con una toma de decisiones más arriesgada que el GC. Estos autores indicaron que la hiperactivación del sistema neural implicado en la toma de decisiones puede dar lugar a una mayor vulnerabilidad de desarrollar conductas socialmente indeseables, tales como el consumo intensivo de alcohol. Worbe et al. (2014), por su parte, utilizaron una tarea de asunción de riesgos y observaron en los CIA mayor activación de regiones relacionadas con el control cognitivo y el procesamiento de estímulos emocionales, ante las condiciones de mayor probabilidad de resultados negativos, junto con mayor número de decisiones arriesgadas en comparación al GC. La cantidad de elecciones arriesgadas se reducía al proporcionar *feedback*, lo que sugiere que proporcionar información explícita sobre la pérdida podría modificar las actitudes de asunción de riesgos en los CIA. En cuanto a los estudios de tipo longitudinal, Jones, Cservénka y Nagel (2016), con una tarea de toma de decisiones con incentivos económicos, observaron que los CIA durante la toma de decisiones arriesgadas presentaban una disminución de la activación frontoparietal en comparación al GC, previamente al comienzo del consumo de alcohol y tras el inicio del patrón CIA, así como menor activación en el caudado una vez iniciado en consumo. Los hallazgos parecen

sugerir la existencia de anomalías previas al consumo en regiones frontoparietales, que se mantienen tras el inicio del patrón CIA, mientras que las anomalías en el caudado podrían ser una consecuencia de éste. Por su parte, Cservenka, Jones y Nagel (2015), con una tarea similar, informaron que los CIA presentaban, en comparación al GC, una menor respuesta cerebelar durante los ensayos de recompensa tras el inicio del consumo, que se correlacionó negativamente con el número de bebidas por día de consumo en los últimos 90 días. Este resultado parece apuntar a que estas anomalías son consecuencia del CIA y pueden alterar el procesamiento de recompensas de una manera dosis-dependiente.

Con respecto a la memoria de trabajo, Campanella et al. (2013) utilizaron una tarea N-back y encontraron que los CIA presentaban mayor activación del área motora presuplementaria, lo que interpretaron como un mecanismo compensatorio para obtener un rendimiento similar a sus pares controles. También se mostró una relación dosis-dependiente, en la que el número de bebidas correlacionaba con la actividad de la corteza prefrontal dorsomedial. Por su parte Squeglia, Schweinsburg, Pulido y Tapert (2011), con una tarea de memoria de trabajo espacial, informaron de un patrón de activación diferente entre hombres y mujeres CIA, con mayor activación por parte de hombres CIA y el patrón contrario en mujeres CIA en regiones frontales y parietales en comparación al GC.

Algunos estudios han utilizado tareas con estímulos relacionados con el alcohol para observar la respuesta neural de los CIA ante estos. Concretamente, Brumbrack et al. (2016) usaron una tarea con estímulos alcohólicos y no alcohólicos y observaron una mayor actividad en regiones como el cerebelo, estriado, tálamo y la CCA ante los estímulos alcohólicos, sugiriendo que los CIA presentan mayor reactividad a estos estímulos. Tras un mes de abstinencia, las diferencias en el cerebelo y la CCA no se mantuvieron sugiriendo una reducción de la reactividad, lo que implicaría una cierta reversibilidad.

Más recientemente, otros trabajos se han centrado en evaluar la conectividad entre diferentes regiones cerebrales o redes neurales en estado de reposo y examinar su relación con otras variables de interés. Herman, Critchley y Duka (2018), en su análisis de los datos funcionales en estado de reposo, informaron que los sujetos con altas puntuaciones en la *binge score* (medida utilizada para clasificar a los CIA) mostraron menor conectividad entre el giro supramarginal derecho y la red atencional ventral, indicando que el alcohol podría estar asociado a la interrupción de la conectividad funcional de los sustratos cerebrales que dirigen la atención. Por su parte, Sousa et al. (2019) evaluaron la conectividad funcional y estructural

de la red de control ejecutivo en estado de reposo. Informaron que los CIA, en comparación al GC, exhibieron un aumento de la conectividad funcional en la corteza frontal media izquierda de la red de control ejecutivo. Sin embargo, no observaron diferencias entre grupos en relación a la conectividad estructural. Otro estudio de Crane, Gorka, Phan y Childs (2018) reportó menor conectividad funcional entre regiones límbicas (amígdala derecha) y prefrontales (corteza orbitofrontal) que se relacionaba con el consumo de alcohol y con el rasgo de personalidad búsqueda de sensaciones, por lo que esta conectividad podría estar mediando en la relación entre el rasgo de búsqueda de sensaciones y el consumo semanal de alcohol.

En suma, parece que los estudios de neuroimagen funcional se han centrado en diferentes redes neurales y a falta de réplica o estudios similares, parece que existen anomalías asociadas al CIA en la conectividad funcional. Sin embargo, la escasez de estudios impide, por el momento, caracterizarlas suficientemente.

1.4.3. Estudios neuropsicológicos

A continuación se describen los principales resultados de los estudios neuropsicológicos en CIA que analizaron las funciones cognitivas afectadas y preservadas de esta población.

En relación a la atención sostenida, los estudios de tipo transversal utilizaron dos pruebas, el *Paced auditory serial addition test* (PASAT) y el *Rapid visual processing* (RVP) e indicaron un rendimiento similar entre los CIA y sus pares controles (Carbia, López-Caneda, Corral y Cadaveira 2018). En el estudio longitudinal de Boelema et al. (2015), utilizaron una tarea de atención sostenida en la que los participantes debían identificar imágenes con cuatro puntos de otras imágenes con tres y cinco puntos. Los autores encontraron rendimientos similares entre los CIA y el GC, y concluyeron que una trayectoria CIA, de al menos cuatro años, no afectaba a la atención sostenida de los participantes.

En cuanto a la velocidad de procesamiento, Townshend y Duka (2005) informaron de tiempos de reacción más rápidos en los CIA en una tarea de búsqueda visual que requería de velocidad y precisión, *Matching to sample visual search task*. En la misma línea, Scaife y Duka (2009) informaron de menores tiempos de reacción por parte de los CIA durante la realización de una tarea de velocidad de procesamiento, *Reaction time task*, sugiriendo que los CIA podrían manifestar una mayor impulsividad motora.

Respecto a las funciones ejecutivas, se ha informado que los CIA exhiben déficits en tareas relacionadas con la memoria de trabajo. Parada et al. (2012) utilizaron en SOPT y el test de dígitos inversos (WMS-III) e informaron de un bajo rendimiento en la manipulación y monitorización de la información por parte de los consumidores intensivos, habilidades que dependen de la integridad funcional de la corteza prefrontal dorsolateral. Por su parte, García-Moreno, Expósito, Sanhueza y Angulo (2008) informaron también de peores rendimientos en tareas de memoria de trabajo, tanto de material verbal (dígitos) como visoespacial (cubos de Corsi). Por su parte, Carbia, Cadaveira, López-Caneda et al. (2017) analizaron el rendimiento de los participantes a lo largo de un intervalo de seis años utilizando el SOPT. Los resultados mostraron que los CIA con una trayectoria estable mostraban más errores perseverativos y dificultades en la manipulación de información a medida que se incrementaba la dificultad de la tarea. En un estudio posterior, se confirmó que estas dificultades en la monitorización de la información (más errores perseverativos en el SOPT) se mantenían tras once años de trayectoria CIA con una relación dosis-dependiente (con el número de episodios CIA) (Carbia, Corral, Doallo, Caamaño-Isorna, 2018). Sin embargo, los sujetos ex-CIA presentaron un rendimiento similar a los del grupo control, por lo que parece que el abandono de este patrón da lugar a una cierta mejoría en el proceso de memoria de trabajo (Carbia, Cadaveira, López-Caneda et al., 2017).

En relación al proceso de control inhibitorio, Czapla et al. (2015) utilizaron una tarea Go/NoGo e informaron de más errores de comisión por parte de los CIA a estímulos relacionados con el alcohol ante los que tenían que inhibir la respuesta. Por su parte, Sanhueza, García-Moreno y Expósito (2011) indicaron que los CIA reaccionaron de forma más lenta que el GC ante la interferencia color-palabra de la tarea Stroop. En otro estudio ya citado de nuestro grupo, Carbia, Corral et al. (2018) evaluaron de forma longitudinal, (cinco evaluaciones en once años), los posibles déficits en inhibición por parte de los CIA. Utilizaron la tarea Stroop y observaron un mayor número de errores por parte de los CIA, sugiriendo que el mantenimiento de una trayectoria CIA durante once años se asocia con déficits en inhibición.

Otras funciones cognitivas tales como la planificación, la capacidad de organizar la conducta hacia una meta siguiendo unos pasos intermedios, se ha evaluado principalmente con tareas como la torre de Hanoi o su versión computadorizada. La mayoría de los estudios

que se centraron en esta función cognitiva sugirieron que los CIA no mostraban déficits específicos en planificación (Carbia, López-Caneda et al., 2018).

Con respecto a la toma de decisiones se ha indicado que los CIA presentan mayor impulsividad en sus elecciones durante la realización de la IGT (Moreno et al., 2012). En la misma línea, Johnson et al. (2008) observaron que los CIA, en comparación al GC, mostraban puntuaciones netas significativamente inferiores en la versión original de la IGT, especialmente en los últimos ensayos. Los autores concluyeron que los jóvenes CIA mostraban una hipersensibilidad a las recompensas en la toma de decisiones. Estos resultados parecen mantenerse en aquellos jóvenes que continúan con un patrón CIA al cabo de un año (Xiao et al., 2009). Sin embargo, en un estudio longitudinal de nuestro grupo, en el que también se utilizó el IGT, no se encontraron diferencias entre los participantes que mantuvieron una trayectoria CIA y no-CIA estable durante cuatro años. Estos resultados sugieren una mejora del proceso de toma de decisiones en la adolescencia tardía (Carbia, Cadaveira, Caamaño-Isorna, Rodríguez Holguín y Corral, 2017a).

Por último, en relación a la memoria prospectiva, la capacidad de recordar acciones o intenciones futuras en un momento determinado, los escasos estudios que la evaluaron apuntan a dificultades en este tipo de memoria (Carbia, Corral, López-Caneda, et al., 2018).

En resumen, en cuanto a la capacidad de mantener la atención de forma prolongada, parece que los CIA no presentan dificultades en comparación a sus pares controles. Sin embargo, sí se han encontrado diferencias en la velocidad de procesamiento, donde se han informado de menores tiempos de reacción en los consumidores intensivos, lo que podría sugerir una mayor impulsividad. Por otra parte, parece que sí presentan, de forma más clara, dificultades en la manipulación y monitorización de la información, así como dificultades en el proceso de inhibición en comparación al GC. En cuanto a la toma de decisiones, ésta parece estar guiada por la hipersensibilidad a la recompensa en los CIA, aún así, serán necesarios más estudios de tipo longitudinal para dilucidar si median factores de tipo neuromadurativo en este proceso que hace que estas anomalías no se aprecien con el mantenimiento del patrón durante años. Por último, los CIA no parecen presentar problemas para planificar y organizar su conducta de cara un objetivo, sin embargo, los escasos estudios neuropsicológicos publicados sí señalan problemas para recordar acciones a llevar a cabo en un futuro a corto plazo. Cabe comentar que la falta de consenso entre los diferentes estudios, bien por el limitado número de publicaciones en algunos de los procesos, bien por las diferencias de

carácter metodológico, como las distintas tareas neuropsicológicas utilizadas para evaluar un mismo proceso, hace que tengamos que tomar estas conclusiones con cautela.

1.4.4. Estudios con electroencefalografía, potenciales evocados y magnetoencefalografía

En cuanto a los estudios mediante la técnica de los potenciales evocados (PEs), se ha registrado la actividad eléctrica cerebral de los jóvenes CIA durante la ejecución de diferentes tareas. A continuación se presentan los principales resultados relativos a los procesos cognitivos evaluados.

1.4.4.1. Control inhibitorio y monitorización de la ejecución

Siguiendo el trabajo de Friedman y Miyake (2004) la inhibición se puede dividir en tres subcomponentes: inhibición de la respuesta prepotente (capacidad deliberada de suprimir una respuesta prepotente o automática), resistencia a la interferencia por distractores (capacidad de resistir la interferencia de información irrelevante o inapropiada) y la resistencia a la interferencia proactiva (capacidad de resistir las intrusiones de información que fue previamente relevante).

La literatura sobre el consumo excesivo de alcohol se ha centrado principalmente en la inhibición de la respuesta prepotente, con tareas *Stop-signal* o *Go/NoGo*, y en la resistencia a la interferencia con tareas como la *Eriksen flanker task*. Otros estudios han evaluado los procesos de monitorización de la ejecución y de los errores, es decir, la capacidad de supervisar de forma continua el rendimiento para ajustarlo y mejorarlo de cara la consecución de unos objetivos concretos.

Estudios de nuestro grupo de investigación han analizado el proceso de control inhibitorio. López-Caneda et al. (2012), con una tarea *Go/NoGo*, en un estudio en el que se llevaron a cabo dos evaluaciones en un intervalo de dos años, informaron que los CIA presentaban mayores amplitudes en los componentes P3-Go (en las dos evaluaciones) y P3-NoGo (en la segunda evaluación), junto con mayor activación de la corteza frontal inferior derecha durante la inhibición de la respuesta (en la segunda evaluación), en comparación al GC. Los autores sugirieron que el mantenimiento de un patrón CIA, durante dos años, acentuaba las anomalías en el proceso de control inhibitorio. Sin embargo, el abandono del

CIA podría dar lugar a una cierta reversibilidad de estas anomalías (López-Caneda, Rodríguez Holguín, Corral, Doallo y Cadaveira, 2014).

El grupo de Smith y Mattick, cuentan con varias publicaciones (Smith, Iredale y Mattick, 2016; Smith y Mattick, 2013; Smith, Mattick y Sufani, 2015; Smith, Mattick y Sufani, 2017) en los que utilizaron tareas de inhibición tipo *Stop-signal* y *Eriksen flanker task*. Cabe tener en cuenta que en el estudio del 2013 utilizaron una muestra compuesta solamente por mujeres, mientras que en estudios posteriores incluyeron ambos sexos. Estos autores informaron que las mujeres CIA mostraban mayores tiempos de reacción para inhibir una respuesta, menor amplitud del componente *Error related negativity* (ERN) y mayor amplitud de N2. Concluyeron que las mujeres CIA presentaban déficits en procesos inhibitorios y en la monitorización de la ejecución. En un estudio más reciente, con una tarea de detección de errores, informaron de más errores de inhibición por parte de los CIA, sin encontrar diferencias electrofisiológicas en el componente ERN (Smith, Mattick et al., 2017).

En el estudio de Franken, Luijten, Van der Veen y Van Strien (2017) usaron las dos tareas, Go/NoGo y *Eriksen flanker task*. En sus resultados informaron de menor amplitud en el componente *Error-positivity* (Pe) sin encontrar anomalías en los demás componentes relacionados con el proceso de control cognitivo (N2, P3 y ERN). Concluyeron que el consumo excesivo de alcohol en esta población no estaba asociado con una importante alteración del control cognitivo sino, más bien, con una atribución anómala a la importancia de cometer errores, que se reflejaría en el componente motivacional Pe.

Por último, Lannoy, D'Hondt, Dormel, Billieux y Maurage (2017) utilizaron una tarea Go/NoGo e informaron de mayor amplitud en el componente ERN y demora en la latencia del componente Pe, ambos relacionados con el proceso de monitorización de la ejecución. Sugirieron que los CIA presentaban mayor dificultad para procesar sus errores, tanto a nivel automático como a nivel consciente.

Así pues, los estudios sobre el proceso de control inhibitorio se han centrado en diferentes componentes de los PEs. Los trabajos más recientes parecen apuntar hacia dificultades por parte de los CIA en la capacidad de supervisar su rendimiento cuando comenten errores y de esta forma, ajustarlo y mejorarlo a lo largo de la tarea. Serán necesarios más estudios de réplica que tengan un inicio previo al consumo para dilucidar si las dificultades en este proceso estaban ya presentes, si aumentan tras el inicio o si son consecuencia de éste.

1.4.4.2. Reactividad electrofisiológica a estímulos relacionados con alcohol y estímulos afectivos

Varios estudios del grupo de Campanella y colaboradores utilizaron tareas con estímulos relacionados con el alcohol para evaluar la reactividad ante este tipo de estimulación por parte de los CIA. En dos de sus estudios utilizaron una tarea *oddball* visual, con imágenes relacionadas y no relacionadas con el alcohol. Los resultados dieron cuenta de mayor amplitud en los componentes P1 y P3 ante estímulos alcohólicos por parte de los CIA, lo que sugirió una mayor reactividad ante éstos (Petit, Kornreich, Maurage et al., 2012; Petit, Kornreich, Verbanck y Campanella, 2013). En otro estudio con una tarea Go/NoGo con varios contextos (neutral, alcohólico y no alcohólico), informaron de mayores latencias en P3-NoGo ante los contextos alcohólicos por parte de los CIA, así como mayores errores de comisión. Estos autores sugirieron un déficit en la inhibición de estímulos ante contextos relacionados con el alcohol (Petit, Kornreich, Noël, Verbanck y Campanella., 2012). Por último, en un estudio en el que realizaron dos evaluaciones, Petit, Kornreich, Dan, Verbanck y Campanella (2014), con una tarea *oddball* visual similar a la de los otros estudios, informaron de menor amplitud del componente P1 ante ambos tipos de estímulos (alcohólicos y no alcohólicos) y menor amplitud de P3 ante estímulos no alcohólicos. Estos autores concluyen que el mantenimiento de un patrón CIA durante un año aumenta la reactividad a estímulos alcohólicos y/o disminuye la reactividad ante estímulos no relacionados con el alcohol.

Un estudio más reciente, en la misma línea que los anteriores, con una tarea Go/NoGo, informó que los CIA exhibían menor amplitud en N2 y mayores dificultades para inhibir respuestas ante estímulos asociados al alcohol en comparación a sus pares controles (Lannoy, Dormal et al., 2018).

Por último, el grupo de Bartholow, de la Universidad de Missouri, también ha empleado paradigmas estímulares con estímulos relacionados con el alcohol. En su caso clasificaban a los participantes en función de su sensibilidad a los efectos del alcohol, de modo que aquellos incluídos en el grupo de baja sensibilidad presentaban unas características de consumo similares a los CIA definidos por otros estudios (Bartholow, Henry y Lust, 2007; Bartholow, Lust y Tragesser, 2010; Fleming y Bartholow, 2014; Shin, Hopfinger, Lust, Henry y Bartholow., 2010). Informaron que los CIA presentaban mayores amplitudes en los componentes P1, P3, P3-NoGo y N2-NoGo ante estímulos alcohólicos, por lo que sugieren que presentarían mayor reactividad neurofisiológica a estímulos relacionados con alcohol, que

no estaría presente ante otros estímulos (neutros o emocionales). En algunos de los estudios detectaron diferencias en la ejecución conductual entre los CIA y el GC, como la dificultad de inhibir repuestas asociadas a estímulos alcohólicos o menor tiempo de reacción en respuesta a estos estímulos.

En cuanto a los estudios que han utilizado estímulos emocionales, junto con los ya citados de Bartholow y cols., que no encuentran diferencias en su procesamiento asociadas al consumo de alcohol, hay otros investigadores que sí informan de algún tipo de anomalía.

Así, Lannoy, D'Hondt et al. (2018), que utilizaron una tarea de procesamiento emocional multimodal, informaron de mayores amplitudes de los componentes N100 y P3b ante estímulos afectivos negativos en los CIA, lo que sugeriría, de acuerdo con los autores, dificultades en el procesamiento de estímulos de ira mediante una integración multimodal (visual y auditiva). Por su parte, Banz y Davalos (2017) utilizaron imágenes del IAPS e informaron de mayor amplitud del componente P2, relacionado con el procesamiento atencional, en los CIA ante imágenes afectivas (positivas y negativas) y asociadas al alcohol. Por otro lado, no encontraron diferencias entre grupos para ningún tipo de estímulo en el componente *Late positive potential* (LPP), relacionado con el procesamiento emocional de imágenes. Los autores sugirieron que los CIA procesaron de forma similar los estímulos alcohólicos y las imágenes afectivas, de una forma más intensa que los no CIA. Por último, Huang, Holcomb, Cruz y Marinkovic (2017), presentaron a los participantes imágenes emocionalmente neutras, positivas, negativas y eróticas, extraídas del IAPS. Analizaron la señal EEG, en el dominio tiempo-frecuencia, para examinar la dinámica oscilatoria del procesamiento afectivo en función de los hábitos de consumo de alcohol. Los resultados mostraron menor respuesta theta ante las imágenes positivas y negativas en los CIA en comparación al GC, lo que sugeriría la presencia de alteraciones en los índices neurofisiológicos de las funciones afectivas.

En suma, los trabajos que han utilizado tareas con estímulos o contextos alcohólicos vs. no alcohólicos parecen evidenciar una hiperreactividad por parte de los CIA ante los estímulos alcohólicos, así como dificultades en el proceso de inhibición cuando se utiliza este tipo de estimulación. En cuanto a los estudios que han empleado estímulos emocionales, no existe todavía consenso, pues los resultados obtenidos no apuntan en una sola dirección.

1.4.4.3. Atención y memoria de trabajo

Nuestro grupo de investigación, en uno de sus estudios con jóvenes CIA, utilizó una tarea visual de ejecución continua, que implicaba una alta carga en memoria de trabajo. Se observó mayor amplitud en el componente N2 ante la condición *matching* (pares idénticos) por parte de los CIA en comparación al GC; además, los CIA no presentaron diferencias entre condiciones (*matching* y *no matching*) en el componente P3b que, sin embargo, sí mostró el GC (Crego et al., 2009). En un estudio posterior, con la misma tarea, evaluaron el componente *Late Positive Component* (LPC) que presentó, en los CIA, menor amplitud ante la condición *matching* y se asoció con menor activación en la CPF anterior derecha (Crego et al., 2010). Así mismo, con una tarea *oddball* visual, también informaron de mayor amplitud en el componente P3b en los CIA en comparación a sus pares controles (Crego et al., 2012). Los autores sugirieron que los resultados de estos tres trabajos indicaban que los CIA presentaban alteraciones en la memoria de trabajo visual y requerían de mayores niveles de esfuerzo atencional para su ejecución. En un estudio posterior, siguiendo la línea de los anteriores, López-Caneda et al. (2013) informaron de mayor amplitud del componente P3b en los CIA tras dos años de mantenimiento del patrón de consumo intensivo. Estos resultados sugirieron una persistencia de las anomalías en los procesos atencionales y de memoria de trabajo que podría estar reflejando un mecanismo compensatorio que permitiría a los CIA alcanzar un rendimiento similar al GC en la tarea.

Por otra parte, en un estudio más reciente, Park y Kim (2018) utilizaron una tarea 2-back espacial en la que los participantes tenían que localizar un cuadrado rojo en una matriz de 3x3. Sus resultados mostraron mayor amplitud global en P3b por parte de los CIA en comparación al GC, sin embargo, no presentaron diferencias significativas entre condiciones, que sí presentó el GC, concretamente mayor amplitud en el componente P3b ante la condición congruente que en las demás condiciones. Los autores sugirieron que los CIA fueron menos eficientes en la distribución de los recursos atencionales entre información relevante vs. irrelevante.

Por último, en el estudio de Maurage et al. (2012), con una tarea *oddball* visual, se informó de demoras en latencias y de amplitudes reducidas respecto al grupo control en componentes de tipo perceptivo (P100, N100, N170, P2), atencional (P3a, N2b) y decisional (P3b). Estos autores sugirieron que las anomalías en los CIA se iniciaban en fases tempranas

del procesamiento de información, relacionadas con los procesos de percepción y atención, extendiéndose a fases más tardías asociadas a procesos cognitivos más complejos.

Aunque todavía no está clara la dirección de las anomalías (mayor o menor amplitud de los componentes), los estudios que utilizaron tareas de memoria de trabajo para evaluar los efectos del CIA, informaron de dificultades en este proceso por parte de los consumidores intensivos, incluso en latencias más tempranas relacionadas con procesos atencionales.

1.4.4.4. EEG basal y conectividad

Con respecto al estudio de la actividad cerebral basal en reposo, es decir, el registro electrofisiológico de la actividad cerebral oscilatoria mientras la persona está relajada, encontramos dos trabajos. Por una parte, Courtney y Polich (2010) informaron que los CIA intensos (> 10 bebidas en menos de dos horas más de una vez en los últimos seis meses) exhibían un aumento de la potencia espectral en las bandas de frecuencia delta y beta rápida (20-35 Hz) en comparación con los CIA de bajo consumo (5/4-7/6 bebidas en menos de dos horas) y los no-CIA. Por su parte, López-Caneda et al. (2017), encontraron mayor potencia espectral en las oscilaciones beta y theta en el grupo CIA (que englobaría los dos subgrupos del estudio de Courtney y Polich, 2010), en comparación a sus pares controles. Los autores indicaron que estos resultados fueron similares a los observados en sujetos con dependencia alcohólica.

La actividad cerebral en reposo se ha estudiado también, en dos trabajos, mediante magnetoencefalografía (MEG) (Correas et al., 2015; Correas et al., 2016). En el primero, encontraron, en jóvenes universitarios de 18-19 años con un patrón CIA, que la conectividad funcional y la potencia espectral difería del GC. El grupo CIA mostró menor potencia espectral de la banda alfa en áreas occipitales; los análisis de la conectividad funcional mostraron, en dicho grupo, mayor conectividad en las bandas de frecuencia delta y beta en las redes frontotemporales, junto con menor conectividad de alfa entre las regiones frontal y parietal izquierdas. Además, esta disminución de la conectividad funcional del grupo CIA correlacionó negativamente con la CAS estimada, apoyando la idea de que las diferencias psicofisiológicas encontradas pueden estar relacionadas con la cantidad de alcohol ingerida (Correas et al., 2015). En el segundo de los estudios, evaluaron mediante ITD las posibles anomalías neuroestructurales y mediante MEG la conectividad funcional de la red neural por defecto (*default mode network*, DMN). Los resultados mostraron que el mantenimiento de un

patrón CIA durante al menos dos años se relacionó con una mayor conectividad funcional de la DMN en comparación al GC; sin embargo, no se observaron diferencias en la conectividad estructural en ninguna de las evaluaciones. Estos hallazgos sugieren que un patrón continuo de consumo intensivo de alcohol conduce a alteraciones funcionales en el proceso normal de maduración cerebral, incluso antes de que se puedan detectar cambios anatómicos (Correas et al., 2016).

1.4.4.5. Otros estudios

En este apartado se sitúan dos estudios de PEs, pioneros en el estudio del CIA en jóvenes y adolescentes, que por sus peculiaridades se exponen de forma independiente de los anteriores.

La primera publicación sobre actividad eléctrica cerebral de jóvenes CIA, autoría de Ehlers et al. (2007), utilizó una tarea de discriminación facial de expresiones emocionales. Evaluaron una muestra de jóvenes de una reserva india californiana, lo que limitaría la generalización de los resultados. Los autores informaron de una disminución de la latencia de P3a y de la amplitud de P3b en el grupo CIA. Estos resultados deben ser considerados con cautela ya que no se excluyeron participantes con historia familiar de alcoholismo ni con diagnóstico de AUD, entre otras variables que pueden estar influyendo en los hallazgos.

Dos años más tarde, Maurage, Pesenti, Philippot, Joassin y Campanella (2009) llevaron a cabo un estudio test-retest, con 9 meses entre evaluaciones. En este trabajo se establecieron los grupos CIA y no CIA en base a las expectativas de consumo que manifestaron los participantes universitarios, sin un patrón previo de consumo. Se registró el EEG ante una tarea en la que tenían que discriminar la prosodia (alegría o enfado) de estímulos auditivos neutros. Los resultados mostraron, en la segunda evaluación, una demora de las latencias de P1, N2 y P3b por parte de los jóvenes que se iniciaron en el patrón CIA. Estos autores sugirieron un déficit en el procesamiento emocional de las voces humanas.

1.4.4.6. Síntesis de los estudios de PEs y CIA

Teniendo en cuenta las investigaciones de PEs, se puede observar una inconsistencia de los resultados en los diferentes procesos evaluados. Por una parte, algunos trabajos han encontrado mayores latencias y/o menores amplitudes en jóvenes CIA en comparación a sus pares controles (Maurage, Pesenti, Philippot, Joassin y Campanella 2009; Maurage et al.,

2012; Smith y Mattick, 2013; J.L. Smith et al. 2015; Lannoy et al., 2017) otros han observado un patrón diferente de resultados, con mayores amplitudes en algunos componentes y sin diferencias en los valores de latencia (Bartholow et al., 2007, 2010; Crego et al., 2009, 2010, 2012; Fleming y Bartholow, 2014; Lannoy, D'Hondt et al., 2018; López-Caneda et al., 2012, 2013; Petit, Kornreich, Maurage et al. 2012, Petit et al. 2013; Shin et al., 2010). Así mismo algunos estudios no encontraron diferencias en relación a sus pares controles (Banz y Davalos 2017; Franken et al., 2017). Estas inconsistencias no deben sorprendernos dado que en los estudios realizados se emplearon procedimientos, muestras y tareas muy diferentes. Es imprescindible realizar estudios de réplica antes de poder extraer conclusiones suficientemente robustas. Aún teniendo en cuenta esta limitación, los resultados expuestos podrían enmarcarse dentro de diferentes hipótesis teóricas que intentan explicar estas anomalías y que expondremos a continuación.

1.4.5. Hipótesis explicativas sobre el significado funcional de las anomalías

Aún teniendo en cuenta la variabilidad y las limitaciones de los estudios revisados en los apartados anteriores, las anomalías neurocognitivas exhibidas por los jóvenes CIA podrían enmarcarse en el contexto de dos hipótesis.

Una de ellas considera el CIA como un fenómeno diferente del alcoholismo, con manifestaciones psicofisiológicas distintas en forma de mayores amplitudes de los PEs (Bartholow et al., 2007, 2010; Crego et al., 2009, 2012; Lannoy, D'Hondt et al., 2018; López-Caneda et al., 2012, 2013; López-Caneda, Rodríguez Holguín et al., 2014; J.L. Smith et al., 2015) o mayor actividad hemodinámica en determinadas regiones cerebrales (Campanella et al., 2013; Schweinsburg, Schweinsburg, Nagel, Eyster y Tapert, 2011; Xiao et al., 2013), en el curso de determinados procesos cognitivos, en comparación a sus pares controles. Estos resultados sustentarían la denominada hipótesis compensatoria, es decir, los CIA obtendrían resultados conductuales similares al GC a costa de un sobreesfuerzo neuronal, bien reclutando más recursos neurales de las áreas implicadas o bien reclutando otras áreas adicionales, con la finalidad de compensar las incipientes anomalías neurocognitivas. Otra línea de explicación atiende al hecho de que el CIA está incidiendo sobre un cerebro aún en maduración, por lo que esta mayor amplitud/activación observada en los CIA podría ser resultado de una demora neuromadurativa respecto de sus controles.

Por otra parte, los estudios que han encontrado demoras en latencias y disminución de las amplitudes de componentes de los PEs, consideran la hipótesis del continuo. Este enfoque plantea que el CIA y el alcoholismo serían dos etapas del mismo fenómeno, que conducen a déficits psicofisiológicos similares y no a alteraciones independientes (Maurage et al., 2012). Puesto que este tipo de anomalías se dan en los alcohólicos crónicos, interpretan que el patrón de afectación es el mismo, y las diferencias entre ambas poblaciones serían de tipo cuantitativo y no cualitativo.

Ambas hipótesis, a pesar de que apuntan en direcciones opuestas, pueden ser, en cierto modo, compatibles. La persistencia en el patrón de consumo se asociaría con un incremento de la actividad neural para lograr niveles adecuados de ejecución y acabaría por alcanzar un grado en que la neurocompensación ya no sería posible, con la consiguiente aparición de anomalías similares a las existentes en personas con alcoholismo crónico.

Cabe mencionar que en estos últimos años se ha propuesto que las anomalías neurocognitivas asociadas al CIA podrían explicarse en el marco del modelo dual postulado para dar cuenta de la adicción a sustancias (ver, por ejemplo, Carbia, Corral et al., 2018; Lannoy, Billieux y Maurage, 2014;). Este modelo postula que en las adicciones existe un desequilibrio entre dos sistemas de procesamiento: el sistema afectivo (más rápido, automático y rígido) y el sistema reflexivo (más lento, preciso y flexible). Concretamente, se plantea que habría una sobreactivación del sistema automático y una hipoactivación del sistema reflexivo.

Cabe destacar que la mayoría de los estudios mencionados hasta el momento son de corte transversal, por lo que no permiten evaluar las posibles consecuencias del mantenimiento o retirada de este patrón, lo que hace difícil establecer una evolución los años suficientes como para confirmar o decantarse por alguna de las hipótesis anteriormente mencionadas. Por otro lado, tampoco es posible saber si estas anomalías son consecuencia del consumo intensivo de alcohol o bien un factor de vulnerabilidad previo al mismo. El estudio de las trayectorias antes del inicio del consumo de alcohol y el seguimiento de la evolución más allá de la etapa juvenil permitiría comprobar el sentido de las anomalías. Los costes evidentemente son elevados, no sólo económicamente sino también por las propias características de llevar a cabo estudios con participantes que se desmarcarán del ámbito universitario de referencia.

Los estudios longitudinales publicados hasta el momento, han mostrado que la persistencia de una trayectoria CIA está relacionada con el mantenimiento o la emergencia de

algunos déficits en el funcionamiento cognitivo (Carbia, Cadaveira, Caamaño-Isorna, Rodríguez Holguín y Corral, 2017b; Carbia, Cadaveira, López-Caneda et al., 2017; Carbia, Corral et al., 2018; Correas et al., 2016; Hanson, Cummins, Tapert y Brown, 2011; López-Caneda et al., 2012, 2013; López-Caneda, Rodríguez Holguín et al., 2014; Mota et al., 2013;), mientras que otras alteraciones se pueden frenar o recuperar si cesa el consumo compulsivo (Carbia, Cadaveira, López-Caneda et al.; 2017; López-Caneda, Rodríguez Holguín et al., 2014; Winward, Bekman, Hanson, Lejuez y Brown, 2014); o bien no encontraron ninguna asociación entre las funciones ejecutivas y la trayectoria CIA (Boelema et al. 2015; Carbia, Cadaveira, Caamaño-Isorna et al., 2017a). Serán necesarios más estudios longitudinales que ayuden a dilucidar esta cuestión y a aclarar si estas anomalías observadas en la función cerebral de los CIA son una consecuencia del consumo intensivo de alcohol o un factor de vulnerabilidad previo al inicio del consumo de CIA.

1.5. MEMORIA DECLARATIVA

Como se indicó al comienzo del epígrafe 1.4., en él no se exponen los estudios relativos a memoria declarativa que, por ser los más directamente relacionados con los objetivos de esta tesis, se tratan a continuación, en este apartado específico.

La memoria declarativa es un tipo de memoria que proporciona la base para el recuerdo consciente, explícito, y puede dividirse en dos sistemas independientes. Por un lado, la memoria declarativa semántica, que se relaciona con información culturalmente compartida, un conocimiento general que no está asociado con la información contextual. Por otro lado, la memoria declarativa episódica, un tipo de memoria que se relaciona con información espaciotemporal específica sobre el contexto en el que ocurrió un evento. Esta memoria de hechos y acontecimientos se refiere a la memoria de palabras, escenas, rostros e historias, y se evalúa mediante pruebas convencionales de recuerdo y reconocimiento (Squire, 1992; Tulving, 1983). La memoria episódica puede, a su vez, subdividirse en memoria de ítems y memoria asociativa. La memoria de ítems se refiere a la retención de representaciones individuales del entorno. Por su parte, la memoria asociativa retiene representaciones de las relaciones entre ítems discretos y su contexto (Murty, Calabro, y Luna, 2016). Puesto que es en esta última en la que se centra este trabajo, se introduce aquí en mayor detalle.

La memoria episódica asociativa juega un papel importante en la capacidad de las personas de seleccionar y organizar experiencias previas para posteriormente recuperar esta información y adaptarse a los nuevos contextos (Murty et al., 2016). En este proceso hay dos regiones claves, el hipocampo y la CPF, ambas conectadas de forma predominante por el fascículo uncinado. El buen funcionamiento de esta circuitería hipocampo-CPF es esencial para la memoria asociativa, tanto para el proceso de codificación como de recuperación (Blumenfeld y Ranganath, 2007; Simons y Spiers, 2003). La codificación se entiende como un proceso mediante el cual una experiencia se transforma en una traza de memoria perdurable (Wagner et al., 1998). Por su parte, el proceso de recuperación consistiría en varias fases en las cuales primeramente se llevaría a cabo la búsqueda de información previamente almacenada, a continuación el restablecimiento de la representación mental y por último, la representación de la respuesta (Tulving, 1983). A parte de la importancia de la circuitería hipocampo-CPF, también se ha evidenciado un papel importante de la corteza parietal posterior durante los procesos de codificación (Uncapher y Wagner, 2009) y de recuperación (Hutchinson, Uncapher y Wagner, 2009).

Tal y como se ha expuesto previamente, la investigación con modelos animales y con jóvenes con AUD ha evidenciado que estas dos regiones, hipocampo y CPF, son especialmente vulnerables a los efectos del alcohol; por ello, no es de extrañar que funciones dependientes de éstas, como la memoria episódica, se vean afectadas por el consumo abusivo de alcohol. Los déficits en memoria episódica han sido informados previamente en pacientes alcohólicos (Becker, Butters, Herman y D'Angelo, 1983; Noël et al., 2012; Pitel et al., 2007) y jóvenes con AUD, indicando que un consumo excesivo se relaciona con dificultades en tareas que evalúan memoria episódica (Brown y Tapert, 2004; Brown, Tapert, Granholm y Delis, 2000).

Teniendo en cuenta estos precedentes y que este tipo de memoria continúa desarrollándose en la adultez emergente (Murty et al., 2016), sería esperable que los adolescentes y jóvenes que mantienen un patrón CIA manifiesten alguna anomalía en memoria episódica.

1.5.1. Estudios de la memoria declarativa mediante PEs

En lo que concierne a los estudios electrofisiológicos, la técnica de los PEs gracias a su resolución temporal, ha permitido evaluar de forma independiente los subprocesos en los que se sustenta la memoria declarativa episódica, codificación y recuperación.

En líneas generales, un experimento de memoria típico consta de dos fases: una fase de estudio o aprendizaje de una serie de ítems, seguido de una fase de prueba o de recuerdo. En función del objetivo del experimento, la fase de prueba puede tener diferentes variantes. Por un lado están las pruebas de reconocimiento, en las que, tras el estudio de los ítems por parte de los sujetos, se les pide un juicio de reconocimiento, es decir, si los ítems pertenecían o no a una lista previamente estudiada. Por otro lado, las pruebas de recuerdo requieren que los sujetos generen los elementos antiguos sin ningún tipo de pista sobre los mismos (recuerdo libre) o bien partir de una pista (recuerdo guiado) (Friedman y Johnson, 2000; Wilding y Ranganath, 2012). Los análisis posteriores de los PEs pueden ser realizados teniendo en cuenta varias variables: si el ítem fue reconocido/recordado o no exitosamente en la prueba, la forma en la que fue codificado el ítem (i.e. superficial vs profunda), los tipos de instrucciones dadas (i.e. explícitas o implícitas) o el contexto en el que se desarrolló la prueba (Wilding y Ranganath, 2012).

En relación al proceso de codificación, el paradigma *Subsequent memory* ha sido frecuentemente utilizado en el estudio de la codificación en memoria mediante PEs (Werkle-Bergner, Muller, Li y Lindenberger, 2006). Mientras se realiza el registro de la actividad eléctrica cerebral, los sujetos memorizan una serie de ítems sobre los que posteriormente serán examinados. Este paradigma permite clasificar y promediar los segmentos del EEG asociados a los ítems de la fase de aprendizaje basándose en el recuerdo exitoso o fallido en la fase de prueba posterior (Friedman y Johnson, 2000). De esta manera, es posible evaluar las diferencias en la actividad eléctrica cerebral durante la codificación asociada a estas dos condiciones.

La literatura sobre el proceso de codificación en memoria ha informado de que los ítems posteriormente recordados dan lugar a PEs con mayores amplitudes positivas, en regiones frontoparietales, que los posteriormente olvidados (Paller, Kutas y Mayes, 1987; Sanquist, Rohrbaugh, Syndulko y Lindsley, 1980). Este efecto es conocido como *Difference due to memory* (Dm) o *Subsequent memory effect* (SME) (Paller y Wagner, 2002; Werkle-Bergner et al., 2006) y se ha observado ante una amplia variedad de estímulos, incluyendo caras,

palabras y objetos (Paller y Wagner, 2002). Los estudios mediante IRMf también han revelado mayor actividad para los elementos recordados que para los no recordados en regiones de la corteza temporal medial y de la CPF, lo que sugiere que el efecto Dm refleja procesos de codificación exitosa (Paller y Wagner, 2002; Werkle-Bergner et al., 2006).

Este efecto, generalmente, aparece en el rango de latencia de los 300-800 ms y se ha demostrado que su amplitud está modulada por el tipo de material a codificar (verbal o no verbal), por las instrucciones de la tarea (incidentales o intencionales) o por el tipo de codificación (profunda o superficial; asociativa o no asociativa) (Spaniol et al., 2009; Werkle-Bergner et al., 2006). El efecto Dm es más robusto cuando la formación de la memoria es intencional, asociativa y requiere juicios de recuerdo libre (Mangels, Picton y Craik, 2001; Werkle-Bergner et al., 2006).

Trabajos recientes con tareas de tipo asociativo, han diferenciado principalmente dos tipos de efectos Dm, que varían en latencia y topografía en función de la estrategia de codificación utilizada. Kamp, Bader y Mecklinger (2017) utilizaron una tarea de pares de palabras no relacionadas semánticamente; durante la fase de aprendizaje se presentaron varios pares de palabras bajo dos condiciones de codificación diferente. En una de ellas la forma de presentación de los pares de palabras invitaba a realizar una composición de los dos ítems como una unidad única, lo que llamaron “estrategia de unificación”. La otra condición promovía la representación de cada palabra del par de forma independiente, una estrategia de codificación que llamaron “inter-ítem”. La fase de prueba consistió en una tarea de reconocimiento (pares previamente presentados, viejos, mezclados con pares nuevos). Sus resultados les llevaron a diferenciar dos efectos Dm en base a la estrategia de codificación utilizada: un Dm parietal en el rango de los 300 ms que asociaron con la estrategia de unificación y un Dm frontal que relacionaron con la estrategia de codificación inter-ítem.

Otro enfoque, menos utilizado que el anterior, para la evaluación del proceso de codificación, se ha centrado en investigar cómo la repetición de una información influye en la actividad eléctrica cerebral. Los ítems vistos más de una vez generan una actividad eléctrica diferente a aquellos vistos por primera vez, lo que en la literatura se ha denominado efecto viejo/nuevo (Friedman y Jonhson, 2000). Este efecto, típicamente descrito durante el proceso de recuperación, también se ha estudiado durante el proceso de codificación (Griffin, DeWolf, Keinath, Liu y Reder, 2013). Griffin et al. (2013) utilizaron una tarea con imágenes de objetos que, en la fase de aprendizaje, los participantes debían clasificar en dos categorías: hechas por

el hombre (p.e. tetera) o naturales (p.e. manzana). Algunos objetos se clasificaron una sola vez, mientras que otros se clasificaron dos veces durante la codificación, a veces con una imagen idéntica, y otras veces con un ejemplar diferente de la misma categoría. A continuación, sin haber sido previamente advertidos, se les presentaba una prueba de reconocimiento en la que se les presentaban palabras que correspondían a los objetos vistos en la fase de aprendizaje. Los sujetos debían juzgar si cada palabra de la prueba correspondía a una imagen mostrada anteriormente y, de ser así, si había dos imágenes idénticas que correspondían a la misma palabra, dos imágenes diferentes, o sólo una imagen. Los resultados mostraron que, durante el proceso de codificación, el efecto de la repetición de información aumentaba la amplitud (de forma positiva) en localizaciones parietales (P3, Pz y P4) en torno a los 450-700 ms y disminuía la amplitud (menos negativa) en localizaciones frontales (F3, Fz y F4) en torno a los 300-450 ms. La deflexión positiva parietal la identificaron con el llamado *Late positive component* (LPC) y la deflexión negativa frontal con el componente *Frontal negativity* (FN400).

En suma, este trabajo evidenció que los componentes FN400 y LPC, típicamente informados durante el proceso de recuperación, también fueron evidenciados durante el proceso de codificación. A continuación se describen más en detalle ambos componentes.

El FN400 también conocido como “efecto viejo/nuevo frontomedial” (Rugg y Curran, 2007) es una deflexión negativa con máxima amplitud en regiones frontomediales que se desarrolla entre los 300-500 ms. Ha mostrado mayor amplitud (más negativa) ante los ítems nuevos que ante los viejos, siendo su amplitud modulada de forma inversamente proporcional por el número de repeticiones (a más repeticiones de la información, menor amplitud del componente). El significado funcional de FN400 es todavía objeto de debate, aunque cada vez más investigadores sostienen que refleja un índice de reconocimiento basado en la familiaridad (Curran, Debusse, Woroch y Hirshman, 2006; Duarte, Ranganath, Winward, Hayward y Knight, 2004; Ecker y Zimmer, 2009; Griffin et al., 2013).

El segundo componente, LPC, también conocido como “efecto viejo/nuevo parietal”, *Episodic memory parietal effect* o P600 (Curran, 2000), es una deflexión positiva que se produce en torno a los 400-800 ms tras la aparición del estímulo, con amplitud máxima en localizaciones parietales y frecuentemente con una lateralización izquierda. Manifiesta mayor amplitud (más positiva) ante ítems viejos que ante los nuevos, siendo su amplitud modulada de forma directamente proporcional por el número de repeticiones (a más repeticiones mayor

amplitud). Se considera un índice fiable de recuerdo episódico (Friedman y Johnson, 2000; Rugg y Curran, 2007; Voss y Paller, 2008; Wilding y Ranganath, 2012). En codificación, este aumento de amplitud ante la repetición ha sido interpretado como un índice de la fuerza de la huella en memoria (Groh-Bordin, Busch, Herrmann, y Zimmer, 2007).

Estos dos componentes se enmarcan dentro de lo que se ha denominado el modelo de proceso dual de la memoria. Este modelo asume que, en el proceso de recuperación de memoria, existen dos subprocesos diferentes: recuerdo y familiaridad. La familiaridad se asemeja a un proceso de detección de señales que proporciona una base cuantitativa para hacer juicios de reconocimiento sobre la información previa, por ejemplo, si un ítem estaba en la lista previamente estudiada o no. Es un proceso más automático, frecuentemente asociado a componentes de los PEs de aparición temprana. El único índice específico de familiaridad identificado hasta el momento ha sido FN400. Por su parte, el recuerdo se asemeja a un proceso de umbral, más consciente, de tal manera que sólo aquellos ítems que lo superen serán recordados, lo que implica una recuperación de información cualitativa. Se ha relacionado con componentes de aparición más tardía, en este caso, el LPC (Mackenzie y Donaldson, 2007; Yonelinas, 2002).

Otros trabajos también han identificado otros componentes relacionados con el proceso de recuperación: el *Late posterior negativity* (LPN) y el Efecto frontal tardío (EF). Estos componentes no han recibido tanta atención como los anteriormente descritos, FN400 y LPC, por lo que la investigación al respecto no es tan abundante ni apunta hacia una sola dirección.

El LPN, también denominado efecto viejo/nuevo parietal tardío, se caracteriza por ser una onda negativa de latencia tardía, en torno a los 800-1000 ms, con una topografía posterior. Este componente se ha observado principalmente en los estudios que utilizan tareas de memoria de fuente, en las que el sujeto tiene que recuperar información contextual específica de los ítems codificados (color, tipo de voz, etc.) (Johansson y Mecklinger, 2003). Habitualmente, muestra mayor amplitud (más negativa) ante los ítems viejos (visto más de una vez) que ante los nuevos (nunca vistos o vistos una vez) (para una revisión véase Mecklinger, Rosburg y Johanson, 2016). Esta negatividad sostenida también se ha observado en tareas de recuerdo guiado, con pares de palabras, que proporcionan una clave para la recuperación de la palabra asociada (Bai, Bridger, Zimmer, Mecklinger, 2015). En cuanto a su significación funcional, se cree que refleja la valoración y evaluación de la información para ayudar en la toma de decisiones, especialmente ante juicios de reconocimiento difíciles

(Mecklinger et al., 2016). Su amplitud parece modulada por la cantidad y calidad de los detalles que se codifican en memoria (Mecklinger et al., 2016), así como por la complejidad estimular y la dificultad de la tarea (Sommer, Vita y De Pascalis, 2018).

Por último, el efecto frontal tardío o EF, se caracteriza por tener una topografía más anterior, en regiones frontales, y a menudo con una lateralización derecha. Se trata de una deflexión positiva que se inicia en torno a los 700 ms, tras la aparición del estímulo, y puede tener una duración hasta los 1400 ms. Se ha relacionado con tareas que demandan decisiones de recuperación complejas y se ha propuesto como un índice de postrecuperación importante para formar una representación integrada de un episodio previo. Este componente tiende a exhibir mayor amplitud (más positiva) ante los ítems viejos que ante los nuevos (Friedman y Johnson, 2000; Wilding y Rugg, 1996).

El EF ha sido estudiado en tareas con pares de palabras y pares caras-nombres. Sin embargo, parece que la naturaleza de la fase de prueba (reconocimiento vs. recuerdo) o las claves utilizadas en la fase de recuerdo dan lugar a resultados distintos. A continuación se exponen más en detalle estas diferencias.

Rugg, Schloerscheidt, Doyle, Cox y Patching (1996) utilizaron una tarea de recuerdo asociativo en la que los sujetos debían aprender una serie de pares de palabras; a continuación, en la fase de recuerdo se les presentaba un miembro del par mezclado con otras palabras nuevas. Los participantes tenían que juzgar si esa palabra era vieja o nueva, y ante aquellas identificadas como viejas se les pedía que informaran de su par asociado. Los resultados de este estudio dieron cuenta de la aparición del componente LPC pero no del EF. Por su parte Donaldson y Rugg (1998) utilizaron, en uno de sus experimentos, una prueba de reconocimiento asociativo, con una fase de aprendizaje muy similar a la de Rugg et al. (1996) y una fase de prueba en la que los sujetos debían discriminar entre pares de ítems nuevos y viejos, y a continuación, para aquellos juzgados como viejos, discriminar entre pares iguales a los de la fase de aprendizaje y pares reordenados. Los resultados mostraron que el reconocimiento asociativo daba lugar a un componente LPC, como era de esperar, pero también a un efecto viejo/nuevo frontal o EF. Estos dos estudios evidenciaron que en ambos tipos tareas, de recuerdo asociativo (Rugg et al., 1996) y reconocimiento asociativo (Donaldson y Rugg, 1998), se produjo el efecto viejo/nuevo parietal o LPC, pero sólo en la tarea de reconocimiento se observó un efecto frontal. En cambio, en un estudio posterior, Donaldson y Rugg, (1999) encontraron que en ambos tipos de tareas, de recuerdo y de

reconocimiento asociativo, se producían tanto el efecto parietal como el frontal, evidenciando, según los autores, que el recuerdo asociativo presenta los mismos correlatos neurales que el reconocimiento asociativo. Por último, Mackenzie y Donaldson (2009) utilizaron una tarea de pares caras-nombres. En la fase de aprendizaje los participantes intentaban aprender las asociaciones caras-nombres para luego presentarles una prueba de recuerdo con claves, bien utilizando como clave el rostro o bien el nombre. En esta fase se les pedía a los participantes juicios de reconocimiento (viejo/nuevo) y para aquellos ítems juzgados como viejos se les pedía que respondieran "*remember*", si recuperaban cualquier información asociada con el estímulo, o que respondieran "*familiarity*" si no recuperaban ninguna información específica sobre el estímulo. Estos autores sugirieron que el uso de rostros o de nombres como claves en la fase de recuerdo daba lugar a diferentes correlatos neurales de recuperación. Concretamente, el uso de un rostro como pista o clave se asoció a un efecto más anterior, efecto frontal tardío, que el uso de un nombre, relacionado con un efecto parietal. Sus resultados parecen evidenciar que existen diferentes correlatos neurales durante la recuperación en memoria de caras o nombres.

Los resultados de estos estudios dejan, pues, una cuestión abierta en torno al efecto frontal tardío y a su relación con la naturaleza de la fase prueba de las tareas, así como con el tipo de pista o clave utilizada en las tareas de recuerdo guiado.

En la página siguiente se presenta el cuadro resumen de los componentes de los PEs asociados a memoria episódica (Tabla 1).

1.5.2. Estudios mediante PEs en CIA

Los estudios de memoria episódica y CIA mediante PEs han sido escasos hasta el momento, siendo el trabajo de Smith, De Blasio et al. (2017) el único localizado hasta el momento. Estos autores registraron la actividad eléctrica cerebral de jóvenes CIA (18-21 años con un consumo de 4 o más UBEs australianas (40g) al menos una vez al mes en el último año) durante la realización de una versión modificada del Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT). Utilizaron una muestra de hombres y mujeres (n=104), entre 18-21 años, dividida en tres grupos (*cannabis users*: CU, *heavy drinkers*: HD, *Drug-Naive Controls*: DCU). Les presentaban una lista de 15 palabras (lista A) de modo secuencial, en pantalla, que los participantes debían memorizar para a continuación, en la fase de recuerdo libre, verbalizar el mayor número posible de palabras recordadas. La lista A fue presentada cinco

Tabla 1. Cuadro resumen de los componentes de PEs asociados a la memoria episódica

	Paradigma	Componente	Latencia (ms)	Topografía	Significado funcional	Modulación de amplitud
Codificación	<i>Subsequent memory</i>	Dm (<i>Difference due to memory</i>)	300-800	Frontoparietal	Codificación exitosa	Mayor amplitud (más positiva) ante ítems recordados
	Viejo/nuevo (nunca vistos)	FN400 (Efecto viejo/nuevo frontomedial)	300-500	Frontomedial	Familiaridad	Mayor amplitud (más negativa) ante ítems vistos por primera vez
		LPC (<i>Late positive component</i>)	400-800	Parietal	Huella de memoria	Mayor amplitud (más positiva) ante ítems vistos más de una vez
Recuperación	Viejo/nuevo (visto una vez)	FN400 (Efecto viejo/nuevo frontomedial)	300-800	Frontomedial	Familiaridad	Mayor amplitud (más negativo) ante ítems nuevos
		LPC/P600 (Efecto viejo/nuevo parietal)	400-800	Parietal	Recuerdo	Mayor amplitud (más positivo) ante ítems viejos
		LPN (<i>Late posterior negativity</i>)	800-1000	Parietal posterior	Recuperación del contexto	Mayor amplitud (más negativa) ante ítems viejos
		EF (Efecto frontal tardío)	800-1400	Frontal	Postrecuperación	Mayor amplitud (más positiva) ante ítems viejos

veces, con su consiguiente fase de recuerdo; luego se les presentaba, del mismo modo, una segunda lista diferente (lista B) y se les pedía que recordasen de nuevo la lista A. Para la prueba de reconocimiento, se presentaron, de nuevo en pantalla, de modo secuencial y en orden aleatorio, las 15 palabras de la lista A, las 15 palabras de la lista B y 20 palabras nuevas; los participantes debían presionar un botón ante las palabras de la lista A y otro ante el resto.

Para evaluar el proceso de codificación usaron el paradigma *Subsequent memory*. Utilizaron la técnica del análisis de componentes principales (ACP) e identificaron dos factores en el rango temporal de los 200 ms, P185 y P255. En el artículo informaron sobre el componente P185, con su efecto Dm, mayor amplitud ante las palabras recordadas que las no recordadas, en localizaciones frontales, sin mostrar efectos principales ni interacciones con el factor grupo. En el material suplementario del trabajo también informaron de un componente P255, un N382 y de un P535 que no mostraron efectos asociados a la memoria ni interacciones con el factor grupo. En relación al proceso de recuperación, evaluado en la prueba de reconocimiento, informaron del esperado efecto viejo/nuevo parietal en el componente que denominaron P540 (correspondiente a LPC); este componente presentó mayor amplitud global, independientemente del tipo de ítem, en el grupo CIA que en el GC. También identificaron un componente N340 (correspondiente a FN400) que no mostró diferencias entre los tipos de ítem (viejo o nuevo) ni diferencias entre el grupo CIA y el GC. Estos autores concluyeron que el grupo de consumidores intensivos mostraba un olvido significativo de las palabras tras un intervalo de tiempo (20') y mayor amplitud de P540, índice de recuperación, a pesar de un rendimiento en reconocimiento intacto.

1.5.3. Estudios mediante otras técnicas en CIA

La investigación desde el ámbito neuropsicológico ha utilizado, básicamente, pruebas de aprendizaje de listas de palabras y de recuerdo de historias para analizar los efectos del CIA sobre la memoria episódica verbal.

Nuestro grupo de investigación utilizó el RAVLT, en el que se utilizan listas de palabras no relacionadas semánticamente. En este sentido, Parada et al. (2011b) informaron que los CIA tuvieron un rendimiento similar al GC en el recuerdo inmediato y demorado, así como en la prueba reconocimiento. Este resultado fue similar al encontrado por Hermens et al. (2013) en esta misma prueba. Sin embargo, el grupo CIA recordó menos palabras en la lista de

interferencia y mostró mayor interferencia proactiva (Parada et al., 2011a). Estas anomalías desaparecieron tras dos años de mantenimiento del patrón de consumo, lo cual fue interpretado en términos de una mejora o un retraso en la eficiencia cognitiva (Mota et al., 2013). Por su parte, García-Moreno et al. (2008) con el Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC), formado por listas de palabras relacionadas semánticamente, informaron que los CIA cometían más errores perseverativos y de intrusión en la prueba de recuerdo libre, además generaron más falsos positivos en la prueba de reconocimiento de la misma prueba. En un estudio posterior, Sanhuesa et al. (2011) también informaron de más perseveraciones por parte de los CIA en la misma prueba, el TAVEC. Por último, Sneider, Cohen-Gilbert, Crowley, Paul y Silveri (2013), en otra prueba con listas de palabras relacionadas semánticamente, el CVLT, informaron también de peor rendimiento en memoria verbal por parte de los CIA en comparación a sus pares controles.

Otra de las pruebas utilizadas por nuestro grupo para evaluar memoria episódica verbal, fue el subtest de memoria lógica del WMS-III. A este respecto, Parada et al. (2011b) también informaron de peores rendimientos por parte de los CIA, tanto en recuerdo inmediato como demorado del recuerdo de historias en un contexto concreto. Estos déficits persistieron dos años después en aquellos participantes que mantuvieron el patrón de consumo intensivo (Mota et al., 2013).

En cuanto a los estudios longitudinales, Carbia, Cadaveira, Caamaño-Isorna et al. (2017b) evaluaron la memoria episódica verbal de sujetos con una trayectoria CIA a lo largo de seis años. Para ello utilizaron el subtest de memoria lógica y el RAVLT. Los resultados evidenciaron que los CIA con un patrón estable, a lo largo de esos años, mostraban déficits en el subtest de memoria lógica tanto en el recuerdo inmediato como en el recuerdo demorado de la historia. Este hallazgo podría estar reflejando dificultades de codificación y consolidación. Sin embargo, no mostraron peor rendimiento en el RAVLT, asociado al recuerdo de palabras. Los sujetos que abandonaron el patrón de consumo y mantuvieron este estatus más de una evaluación, mostraron un rendimiento similar a los no CIA. Por su parte, Nguyen-Louie et al. (2016), en un seguimiento a seis años, en el que emplearon el CVLT, indicaron que aquellos jóvenes que mantuvieron un patrón de consumo extremo (más de 10 bebidas en una ocasión) presentaban peor rendimiento que los CIA moderados (4 o más bebidas en una ocasión), tanto en la adquisición de nueva información verbal como en el recuerdo demorado libre y con

pistas. Los autores concluyeron que la cantidad de alcohol consumida afectaba de forma negativa al aprendizaje verbal y a la memoria, de una forma dosis-dependiente.

En resumen, la investigación neuropsicológica ha utilizado diferentes pruebas para evaluar los efectos de un patrón CIA sobre la memoria episódica verbal. Aunque serán necesarios más estudios de réplica y de tipo longitudinal, parece que los CIA presentan mayores dificultades ante la memorización de palabras semánticamente relacionadas y ante el recuerdo, inmediato y demorado, de historias en un contexto determinado.

En cuanto a investigaciones mediante IRMf, sólo tres estudios han evaluado la actividad cerebral en relación a la memoria episódica. Dos de ellos se centraron en el aprendizaje y memorización de pares de palabras y otro, en el aprendizaje de pares de estímulos pictóricos. Schweinsburg, McQueeney, Nagel, Eyler, y Tapert, (2010) y Schweinsburg et al. (2011) utilizaron una tarea asociativa de pares de palabras y, aunque no observaron diferencias conductuales, los CIA (16-18 años) mostraron mayor activación en regiones frontoparietales y menor activación occipital durante el aprendizaje de pares de palabras nuevos en comparación al GC. En línea con la hipótesis neurocompensatoria, los autores interpretaron que este patrón de activación anómalo podría deberse a un mayor esfuerzo neural por parte de los CIA, que daría lugar al reclutamiento de regiones frontoparietales adicionales para alcanzar un rendimiento similar al de sus pares controles. Por su parte, Dager et al. (2014) encontraron que los CIA mostraban mayor activación durante la codificación exitosa de estímulos visuales abstractos en las regiones frontal (área prefrontal dorsolateral derecha y frontal inferior izquierda), parietal posterior y temporal medial, junto con menor activación frontal inferior izquierda y mayor desactivación precuneal durante la codificación incorrecta en relación a sus controles. Los autores sugirieron que los CIA podrían mostrar una hiperactivación compensatoria durante la codificación correcta y una mayor desactivación de la red DMN durante la codificación incorrecta, lo que significaría que esta población podría utilizar diferentes estrategias de codificación que sus pares controles.



2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Como se ha indicado en el capítulo anterior, el consumo intensivo de alcohol es un patrón con alta prevalencia entre los jóvenes y adolescentes. Este tipo de consumo ha mostrado ser más perjudicial en un cerebro adolescente que en uno adulto, pues éste todavía se encuentra en pleno desarrollo y es más vulnerable a los efectos neurotóxicos del alcohol.

Los estudios sobre memoria episódica en CIA han puesto de manifiesto la existencia de algunas anomalías relacionadas con la memoria declarativa. Desde el ámbito neuropsicológico se ha informado de peor rendimiento por parte de los CIA en tareas que evalúan memoria episódica, desde la perspectiva neurofuncional se han evidenciado patrones de activación anómalos en este grupo y los estudios neuroestructurales han revelado anomalías en las principales regiones que sustentan este proceso, hipocampo y CPF.

La escasez de estudios que analicen la actividad eléctrica cerebral durante el proceso de memoria episódica en jóvenes CIA deja un vacío en la investigación que sería relevante rellenar. El abordaje mediante PEs permite indagar sobre posibles anomalías electrofisiológicas no detectables a nivel comportamental. Además, esta técnica, gracias a su resolución temporal, permitiría evaluar de forma independiente los procesos de codificación y recuperación, permitiendo analizar el curso temporal de la memoria episódica en el orden de los milisegundos, algo que no resulta posible mediante las técnicas de neuroimagen.

Estudios psicofisiológicos previos, de nuestro grupo, enmarcados en esta misma línea de investigación, han analizado funciones cognitivas como la memoria de trabajo, el control inhibitorio o la atención, de una forma transversal y longitudinal, poniendo de manifiesto anomalías electrofisiológicas en componentes asociados a estos procesos. Esta tesis da continuidad a esta evaluación centrando su foco de interés en un proceso diferente, la memoria episódica, y cómo el CIA podría afectar a tal proceso. Para tal fin se utilizaron dos tareas, que son las que vertebran los dos estudios en lo que se divide el presente trabajo. En el Estudio I se utilizó una tarea de pares caras-nombres, centrándonos en la codificación de los

pares y en la recuperación del nombre asociado. En el Estudio II se utilizó una tarea de pares de palabras para analizar la capacidad de aprendizaje y recuperación de información verbal, esencial para el éxito académico.

En cuanto a los **objetivos**, el principal de este trabajo es valorar las posibles anomalías electrofisiológicas en memoria declarativa episódica, mediante la técnica de los PEs, de una forma transversal y longitudinal (mantenimiento del patrón CIA). Los objetivos específicos e hipótesis de la presente tesis se exponen a continuación.

1. Determinar la influencia del patrón CIA en el proceso de codificación en memoria episódica en los estudiantes universitarios.
2. Determinar la influencia del patrón CIA en el proceso de recuperación en memoria episódica en los estudiantes universitarios.
3. Comprobar si existen diferencias en función del sexo ante los efectos del patrón CIA.
4. Verificar si las posibles anomalías electrofisiológicas en memoria episódica en jóvenes CIA, se mantienen, aumentan o revierten tras dos años de mantenimiento del patrón.
5. Determinar la influencia del patrón CIA en componentes de los PEs relacionados con la percepción de rostros.

Respecto al último objetivo, si bien el proceso de reconocimiento de caras no es el interés principal de la tesis, la relevancia social de este proceso para el ser humano nos ha llevado a considerarlo como un objetivo a tener cuenta.

En relación a estos objetivos se formularon las siguientes **hipótesis** generales, comunes a los dos estudios, con base en los resultados previos obtenidos en el marco de la línea de investigación continuada por esta tesis y literatura previa en relación al CIA:

1. Los jóvenes universitarios con un patrón CIA presentarán diferencias en los componentes de los PEs asociados a los procesos de codificación en memoria de pares caras-nombres y de pares de palabras en comparación a sus controles.
2. Los jóvenes universitarios con un patrón CIA presentarán diferencias en los componentes de los PEs asociados a los procesos de recuperación en memoria de pares caras-nombres y pares de palabras en comparación a sus controles.
3. Los hombres y mujeres con un consumo intensivo de alcohol presentarán un patrón de afectación similar en los procesos de codificación y recuperación en memoria episódica.
4. Los participantes con una trayectoria estable de CIA presentarán una persistencia o aumento de las anomalías electrofisiológicas vinculadas a los procesos de codificación y recuperación en memoria episódica de pares de palabras.
5. Los jóvenes universitarios con un patrón CIA presentarán anomalías electrofisiológicas, respecto de sus controles, en componentes tempranos relacionados con la percepción de rostros.



3. CONTEXTO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN

Las pruebas que configuraron el estudio que da lugar a esta tesis, la tarea de memoria caras-nombres (TMCN) y la tarea de memoria lingüística (TML), se encuadran en el contexto de una investigación más amplia, iniciada en el año 2006 y que continúa en la actualidad con diversas etapas. Estas pruebas fueron aplicadas a dos muestras diferentes de jóvenes universitarios con un patrón CIA y controles en dos fases distintas de esta investigación. El Estudio I se enmarcó en una etapa iniciada en 2006 y continuó con un seguimiento dos años después, en el que se incluyó la TMCN. El Estudio II, en el que se aplicó la TML, se inició en el año 2012, con una nueva muestra, y dos años más tarde, en 2014, se realizó una evaluación de seguimiento. La investigación fue financiada por el PNSD (2005/PN014), el Plan Galego de I+D+iT (PGIDIT05CSO21103PR, INCITE08PXIB211015PR) y el Plan Nacional de I+D (EDU2008-03400, PSI2011-22575). Por su parte, la autora de esta tesis fue financiada mediante un contrato predoctoral de la Xunta de Galicia de la modalidad A (nº expt. ED481A-2016/141). Así mismo, la autora de este trabajo declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con los estudios presentados en esta tesis.

En ambas etapas de los estudios se siguió un procedimiento general común de selección y evaluación que describiremos a continuación. Los aspectos distintivos de cada estudio se detallarán en los apartados correspondientes.

En la fase inicial, los participantes fueron seleccionados entre los estudiantes universitarios de primer año de la Universidad de Santiago de Compostela (todas las licenciaturas/diplomaturas/grados del Campus de Santiago de Compostela) que voluntariamente rellenaron un cuestionario de aula sobre hábitos de consumo. El cuestionario incluyó el *Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT) (Babor, Higgins-Biddle, Saunders, y Monteiro, 2001) adaptado a la población gallega (Varela, Braña, Real y Rial, 2005), junto con los ítems 10, 11 y 12 del *Alcohol Use Questionnaire* (AUQ) (Mehrabian y Russell, 1978) y otras preguntas relativas a hábitos de vida y consumo de sustancias. En el

caso del Estudio I, esta selección se realizó con tres cohortes de estudiantes de primer año (2006-07, 2007-08 y 2008-09); en el Estudio II se empleó una única cohorte (2012-13). De estas muestras iniciales, sobre las que se realizó la parte epidemiológica de la investigación, aquellos estudiantes que proporcionaron un modo de contacto manifestando su disponibilidad para participar en la investigación y que cumplieron los prerequisites fijados para pasar a la siguiente fase, fueron citados para la realización de una entrevista (ver Tabla 2).

Tabla 2. Pruebas administradas en la fase de entrevista

Pruebas	Aspectos evaluados
<ul style="list-style-type: none"> Entrevista Historia Clínica Cuestionario “Patrón de consumo de alcohol. Diario de Consumo” Escala breve de evaluación del Síndrome de Dependencia de la Nicotina (NDSS-S)¹ Cuestionario de consumo de cannabis y otras drogas ilegales SCL-90-R Cuestionario de Impulsividad de Barrat (BIS-11) Cuestionario impulsividad de Zuckerman-Kuhlman (ZKPQ)² Inventario de lateralidad de Edimburgo³ Subtest de vocabulario (WAIS-III)³ 	<ul style="list-style-type: none"> Verificación de los criterios de exclusión Detallar el patrón de consumo y la cantidad Control del consumo tabaco Control y verificación del consumo cannabis y drogas ilegales Verificación de posibles alteraciones psiquiátricas Evaluación de la impulsividad Dominancia manual Estimación del nivel intelectual premórbido

¹ Becoña et al. (2011); se aplicó en el estudio II

² Se aplicó en el estudio I

³ Pruebas aplicadas solamente en la 1ª evaluación

En la entrevista se verificaron los criterios de inclusión, exclusión y otras variables de interés (ver Tabla 3). La asignación de los participantes a los respectivos grupos (grupo de consumidores intensivos de alcohol, CIA, y grupo control, GC) se realizó teniendo en cuenta el ítem tres del AUDIT (*¿Con qué frecuencia consumes seis o más bebidas en una única ocasión? Nunca / Menos de una vez al mes / Al menos una vez al mes / Semanalmente / Diariamente*) y el ítem once del cuestionario (*Cuando sales de marcha o botellón y tomas bebidas alcohólicas, ¿con qué rapidez las bebes? Una en tres o más horas / una en 2h / varias por hora: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó más*). En la Tabla 3 se especifican los criterios establecidos para la conformación de los grupos de interés en los dos estudios.

Tabla 3. Criterios de selección de las muestras

Criterios de inclusión		Criterios de exclusión
ESTUDIO I ¹	ESTUDIO II ²	
Universitarios 20-21 años	Universitarios 18-19 años en la 1ª evaluación; 20-21 años en la 2ª	<ul style="list-style-type: none"> • Historia familiar de alcoholismo, abuso de alcohol u otras drogas (1ª y 2ª grado)
GC: ≥ 6 bebidas por ocasión menos de una vez al mes y velocidad de consumo ≤ 2 bebidas/h	GC: ≥ 6 bebidas por ocasión nunca y velocidad de consumo ≤ 2 bebidas/h	<ul style="list-style-type: none"> • Historia familiar de trastorno psicopatológico mayor
Grupo CIA: ≥ 6 bebidas por ocasión al menos una vez al mes y velocidad de consumo ≥ 3 bebidas/h	Grupo CIA: ≥ 6 bebidas por ocasión al menos una vez al mes y velocidad de consumo ≥ 3 bebidas/h	<ul style="list-style-type: none"> • Historia de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos
Haber realizado la evaluación neurocognitiva 2 años antes, con asignación al mismo grupo	Para el seguimiento (2ª evaluación): Haber realizado la evaluación neurocognitiva en la 1ª evaluación	<ul style="list-style-type: none"> • Consumo mensual de fármacos psicoactivos u otras drogas ilegales (excepto cannabis)
		<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de conciencia ≥ 20 min • Déficit sensorial (no corregido) o motor grave • Puntuación AUDIT ≥ 20 ptos

¹ En el Estudio I se aplicó la TMCN

² En el Estudio II se aplicó la TML

Tras la realización de la entrevista, los participantes que cumplían los criterios de inclusión/exclusión y reiteraron su deseo de continuar en el estudio fueron citados de nuevo para llevar a cabo una evaluación neurocognitiva. El Estudio I se realizó en dos sesiones: una para la evaluación neuropsicológica mediante pruebas estandarizadas y otra para la evaluación psicofisiológica mediante potenciales evocados. En el Estudio II se llevó a cabo una tercera sesión para la realización de una evaluación neuroestructural mediante imagen por resonancia magnética; dos años después se realizó un seguimiento con características similares a la 1ª evaluación.

Los participantes, previamente a las evaluaciones, fueron instados a no consumir alcohol u otras drogas al menos 12 horas antes, no fumar ni tomar café al menos una hora antes de las sesiones y dormir un mínimo de siete horas la noche anterior. A continuación se sintetiza, en la Tabla 4, el número de participantes en cada uno de los estudios y evaluaciones:

Tabla 4. Número de participantes en cada fase de los estudios

		Estudio I	Estudio II
1ª evaluación	Cuestionario aula	4215	1328
	Entrevista	346	200
	Evaluación NP	149	74
	Evaluación PF	158	74
	Evaluación IRM	n.a.	50
2ª evaluación	Entrevista	116	50
	Evaluación NP	84	46
	Evaluación PF	103	36
	Evaluación IRM	n.a.	32

NP: neuropsicológica

PF: psicofisiológica

IRM: resonancia magnética estructural

En la Tabla 5 se detallan las pruebas neuropsicológicas aplicadas en los dos estudios.

Tabla 5. Pruebas neuropsicológicas

Pruebas	Funciones evaluadas
<ul style="list-style-type: none"> • Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey¹ • Test de Aprendizaje Verbal (TAVEC)² • Subtest de escenas¹ • Subtest de Textos (WMS-III) 	<ul style="list-style-type: none"> • Memoria declarativa episódica
<ul style="list-style-type: none"> • Test de atención D2 • <i>Self-Ordered Pointing Test</i> (SOPT) • Subtest de Dígitos (WAIS- IV) • Subtest de Localización espacial (WMS-III)¹ • Subtest de Símbolos (WAIS-III)^{1,4} • Clave de números^{1,4} • Test de Símbolos y Dígitos (SDMT)² • <i>Five Digit Test</i>² 	<ul style="list-style-type: none"> • Atención, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo
<ul style="list-style-type: none"> • Subtest del Zoo (BADS) • Test de Fluidez Verbal: PMR y Animales² • Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WSCT)² • Test de Juego de Iowa (IGT)² • Subtest de Búsqueda de Llaves (BADS)² 	<ul style="list-style-type: none"> • Funciones ejecutivas

¹Pruebas aplicadas en el Estudio I; ²Pruebas aplicadas en el Estudio II; ³Incluidas en la 1ª evaluación; ⁴Incluidas en la 2ª evaluación

En la evaluación psicofisiológica, se emplearon las tareas que se relacionan en la Tabla 6.

Tabla 6. Pruebas aplicadas en la evaluación psicofisiológica

Tareas	Funciones evaluadas
<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de Discriminación Visual (Oddball)¹ • Prueba de Ejecución Continua¹ • Prueba de Discriminación Visual con estímulo novedoso (Novelty Oddball)^{1,3} • Prueba Go/NoGo^{1,3} • Prueba de Atención Dividida¹ • Prueba de Memoria Asociativa Cara-Nombre² • Prueba de Memoria Lingüística³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Memoria de trabajo, atención y discriminación visual • Atención involuntaria y discriminación visual • Control Inhibitorio y discriminación visual • Memoria de trabajo, atención dividida y discriminación visual • Codificación y recuerdo en memoria • Memoria verbal inmediata y demorada

¹ Pruebas incluidas Estudio I

² Prueba incluida sólo en el seguimiento del Estudio I

³ Pruebas incluidas en el Estudio II

El procedimiento de registro del EEG se detalla más adelante, en los apartados dedicados a la descripción de las pruebas que forman parte de esta tesis.

La investigación se realizó de acuerdo con lo establecido en el Código Deontológico del Psicólogo y con los principios éticos de la Declaración de Helsinki, y fue aprobada por el Comité de Bioética de la USC (véase Anexo I). Previamente a la realización de cada evaluación, se procedió a informar a los participantes sobre las características de la misma, la naturaleza voluntaria de su participación y el tratamiento confidencial y anónimo de los datos obtenidos, solicitando a continuación su consentimiento por escrito. Todos ellos recibieron una compensación económica por su participación en cada fase del estudio, que osciló entre los 5 euros por la entrevista inicial del Estudio I y los 30 euros por evaluación IRM en la segunda evaluación del Estudio II.



4. ESTUDIO I. TAREA DE MEMORIA CARAS-NOMBRES

A continuación se exponen la metodología empleada y los resultados derivados de este estudio.

4.1. MÉTODO

4.1.1. Tarea de memoria asociativa caras-nombres

Los resultados de la fase de aprendizaje, proceso de codificación en memoria, fueron publicados en la revista *Frontiers in Psychiatry*. Para el acceso al documento véase doi: 10.3389/fpsyt.2017.00216 (véase Anexo II).

4.1.1.1. Participantes

Del total de 103 participantes que realizaron la evaluación psicofisiológica en la segunda evaluación del Estudio I (como se ha dicho, fue en esta en la que se incluyó esta tarea), 30 no mantuvieron el patrón de consumo, 5 no completaron la tarea y 8 fueron descartados por mala calidad del registro. Para igualar número de sujetos por grupo, la muestra quedó finalmente conformada por 50 participantes, 25 (11 mujeres) del grupo CIA y 25 (12 mujeres) del GC, con un rango de edad de 20-21 años y que mantenían el patrón de consumo de la primera evaluación.

4.1.1.2. Tarea

La tarea consistió en el aprendizaje/recuperación de pares caras/nombres. Para ello se utilizaron 108 imágenes de caras no familiares (50% mujeres), extraídas de la base de datos AR face database (Martínez y Benavente, 1998), junto con 108 nombres propios comunes en castellano (50% mujeres) presentados en la modalidad visual. A las fotografías se les aplicó una máscara ovalada, fueron recortadas, redimensionadas y transformadas a escala grises usando el programa *ImageMagick*. Cada estímulo consistió, pues, en una imagen fotográfica

de una cara ($2.9^{\circ} \times 3.4^{\circ}$ ángulo visual), con expresión neutra, sobre una superficie gris y con un nombre escrito debajo (fase de aprendizaje).

La tarea se organizó en 18 series, cada una de ellas formada por 6 pares de caras/nombres (3 de hombres y 3 de mujeres), presentadas de modo consecutivo. Cada serie estaba estructurada en una fase de aprendizaje, donde el sujeto tenía que memorizar las 6 asociaciones cara/nombre, y, a continuación, una fase de recuerdo, donde aparecían las 6 caras presentadas previamente (en diferente orden) pero sin los nombres. La presentación de cada cara iba seguida por un interrogante, que indicaba el momento en el que el participante debía verbalizar en voz alta el nombre asociado a la cara presentada, o en su caso decir “no me acuerdo/no lo sé”. El intervalo entre series era de 5000 ms y cada tres series se introducía una pausa de duración autorregulada por el participante. La duración de los estímulos y los intervalos interestímulo se puede ver en la Figura 1. Una vez proporcionadas las instrucciones, se realizaba una serie de práctica, con 6 caras y 6 nombres de personajes famosos, para asegurar la familiarización con la estructura y tiempos de la prueba, así como la comprensión de las instrucciones. La tarea tenía una duración aproximada de 20 minutos.

Con esta prueba se pretendía estudiar los procesos psicofisiológicos subyacentes a la memorización exitosa y no exitosa en base a la respuesta correcta o incorrecta en el bloque de recuerdo. Fue una tarea, por lo tanto, diseñada principalmente para evaluar el proceso de codificación.

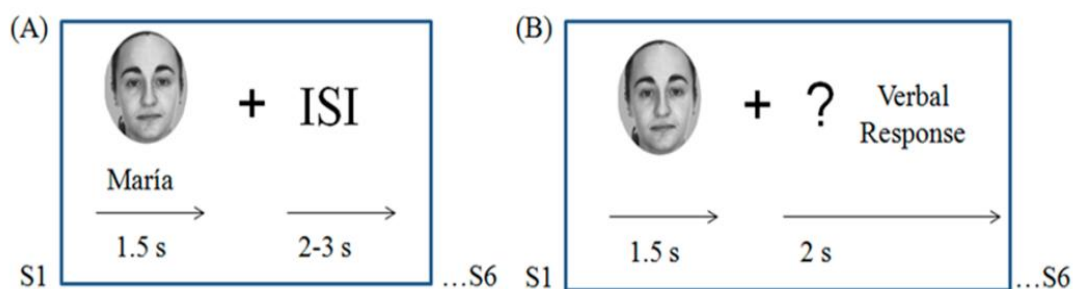


Figura 1. Diseño de la tarea. (A) Fase de aprendizaje (B) Fase de recuerdo

4.1.2. Registro y procesamiento del EEG

La evaluación psicofisiológica se llevó a cabo en una sala aislada eléctricamente con atenuación acústica y con una luz tenue. La programación y presentación de los estímulos de las tareas se realizó a través del software *Presentation* (v.14) (*Neurobehavioral Systems*, inc.) y un monitor de 20 pulgadas, con resolución de 1024x768 píxeles y tasa de refresco de 60 Hz, ubicado a 100 cm de distancia frente a los ojos del participante. El dispositivo empleado para el registro del EEG fue un equipo con amplificadores *BrainAmp* de 32 canales gestionados mediante el software *BrainVision Recorder* (v. 1.20) y un gorro *EasyCap* de 32 electrodos de arandela de plata sinterizada, colocados de acuerdo con el Sistema Internacional 10-20 ampliado. El electrodo de referencia se colocó en la punta de la nariz y el de tierra en Fpz. Los movimientos oculares se monitorizaron mediante montajes bipolares, con ubicación de los electrodos supra e infraorbital al ojo izquierdo (VEOG) y en los cantos externos de los ojos (HEOG). Las impedancias se mantuvieron por debajo de 20 k Ω . La señal del electroencefalograma fue amplificada, digitalizada a una frecuencia de 500 Hz y filtrada con un filtro de paso de banda de 0.01-100 Hz y un filtro específico de 50 Hz.

El EEG se procesó *off-line* con el software *BrainVision Analyzer* (v. 2.0). Se aplicó un filtro digital de paso de banda de 0.1-30 Hz (24 dB/oct). Los artefactos oculares se corrigieron por el procedimiento desarrollado por Gratton, Coles y Donchin (1983). El EEG se segmentó con referencia a la presentación de los estímulos, en intervalos de 1000 ms (100 ms preestímulo y 900 ms postestímulo). También se utilizó un intervalo de 1650 ms (150 ms preestímulo y 1500 ms postestímulo) para analizar, en la fase de recuperación, los efectos presentes en latencias más tardías. Se corrigió la línea base (ajuste a 0 μ V) y se eliminaron aquellos segmentos cuyo voltaje excediera los $\pm 90 \mu$ V.

4.1.2.1. Fase aprendizaje

Se promediaron los segmentos del EEG de la fase de codificación en función de los juicios de memoria de los participantes en la fase de recuerdo (respuesta correcta del nombre asociado a la cara, o bien respuesta negativa “no recuerdo”- o incorrecta). Por lo tanto, se establecieron dos condiciones: pares cara-nombre codificados correctamente (CC) y pares codificados incorrectamente (CI).

Se extrajeron las siguientes variables: (1) amplitud media de voltaje en tres intervalos de latencia (200-350, 350-500 y 500-650 ms) en las regiones centroparietal (amplitud media

conjunta de las localizaciones CP3, CPz, CP4, P3, Pz, y P4), y parietooccipital (amplitud media conjunta de las localizaciones PO3, POz, PO4, O1, Oz, y O2). Estas ventanas de latencia fueron seleccionadas a partir de la inspección visual de las grandes medias para cubrir la deflexión relacionada con el efecto Dm (índice de codificación en memoria) y ajustadas de forma que comprendiesen 150 ms de longitud cada una; (2) para los componentes asociados al procesamiento perceptivo de rostros N170 y Potencial positivo de vértex (VPP, por su siglas del inglés, *Vertex positive potential*) se midieron para confirmar si la tarea provocaba los PEs habituales para el procesamiento perceptivo de rostros. Se extrajeron las amplitudes medias de voltaje en el intervalo temporal de 140-180 ms, en cada una de las localizaciones P7, PO7, P8 y PO8 para N170 y en las localizaciones C3, Cz y C4 para VPP.

Los valores que superaron ± 3 desviaciones típicas respecto de la media de la variable se consideraron *outliers* y se sustituyeron por el valor medio correspondiente.

4.1.2.2. Fase recuerdo

Se promediaron los segmentos del EEG de acuerdo a los juicios de memoria de los participantes (ante las caras). Por lo tanto, se obtuvieron los PEs en dos condiciones: PEs ante caras recordadas correctamente (RC), y ante caras recordadas incorrectamente (RI).

Con respecto a la fase de recuerdo, se identificaron las siguientes variables: (1) *Late positive component* (LPC), índice de recuperación, cuantificado como la amplitud media de voltaje en el intervalo 400-800 ms en cada una de las localizaciones P3, Pz y P4; (2) el efecto frontal tardío (EF), como índice de postrecuperación, cuantificado como la amplitud media de voltaje en el intervalo de 800-1400 ms en para las localizaciones F3, Fz y F4. Al igual que en la fase de aprendizaje, se analizaron los componentes relacionados con la percepción de rostros, N170 y VPP: (3) latencia y amplitud de pico de N170 (negatividad máxima en el intervalo 120-220 ms) en cada una de las localizaciones de electrodos P8, PO8, P7 y PO7; (4) la latencia y amplitud de pico de VPP (120-240 ms) en las localizaciones C3, Cz y C4. Para ambos componentes, N170 y VPP, se obtuvieron las amplitudes y latencias para cada participante mediante un procedimiento semiautomático: se detectó de forma automática la inflexión máxima (o mínima en el caso del componente de polaridad negativa) y se revisó y ajustó después manualmente.

Los valores que superaron ± 3 desviaciones típicas respecto de la media de la variable se consideraron *outliers* y se sustituyeron por el valor medio correspondiente.

4.1.3. Análisis de datos

Para el análisis de los datos electrofisiológicos se utilizó, análisis de varianza (ANOVA) mixto de medidas repetidas, definida como una prueba bilateral.

4.1.3.1. Datos electrofisiológicos. Fase de aprendizaje

Los análisis preliminares teniendo en cuenta el factor Sexo (mujeres vs. hombres) no mostraron interacciones significativas con el factor Grupo, por lo que fue descartado para los análisis definitivos (Joel y Fausto-Sterling, 2016).

Para el análisis del efecto Dm se realizó un ANOVA mixto de medidas repetidas $2 \times 2 \times 2$, con dos factores intrasujeto, Condición (CC vs. CI) y Región (Centroparietal vs. Parietooccipital), y un factor intersujetos, Grupo (GC vs. CIA) para cada uno de los tres intervalos de latencia. N170 se analizó utilizando un ANOVA mixto $2 \times 4 \times 2$ con Condición (CC vs. CI) y Localización (P7, PO7, P8, y PO8) como factores intrasujeto, y Grupo (Control vs. CIA) como factor intersujeto; el componente VPP en un diseño de modelo mixto $2 \times 3 \times 2$ con Condición (CC vs. CI) y Localización (C3, Cz, C4) como factores intrasujetos y Grupo (Control vs. CIA) como factor intersujeto.

Se realizaron, además, análisis de correlación para explorar las relaciones entre las amplitudes de los componentes de interés y las siguientes variables de consumo de alcohol: edad de inicio de consumo de alcohol, puntuación total en el AUDIT, cantidad (gramos totales de alcohol semanal) e intensidad (número de bebidas en un episodio estándar de consumo).

4.1.3.2. Datos electrofisiológicos. Fase de recuerdo

Los análisis preliminares teniendo en cuenta el factor Sexo (mujeres vs. hombres) mostraron interacciones significativas del mismo con el factor Grupo en la amplitud de N170, por lo que se mantuvo este factor en los análisis definitivos. En los componentes restantes (LPC, EF, VPP) no se presentaron interacciones con el factor Grupo por lo que no se consideró la variable Sexo en los análisis definitivos.

Con respecto a los componentes relacionados con el proceso de recuperación, LPC y EF, se realizaron ANOVAs mixtos de medidas repetidas $2 \times 3 \times 2$ con Condición (RC vs. RI) y Localización (P3, Pz, P4 para el LPC ó F3, Fz, F4 para el EF) como factores intrasujetos y Grupo (GC vs. CIA) como factor intersujeto.

Las amplitud y la latencia de N170 y de VPP se analizaron mediante un ANOVA mixto de medidas repetidas, mediante un diseño de $2 \times 3/4 \times 2$ con Condición (RC vs. RI) y Localización (C3, Cz, C4 o bien P8, PO8, P7, PO7, según el componente a analizar) como factores intrasujetos y Grupo (GC vs. CIA) como factor intersujeto. Para la amplitud de N170 se añadió el factor Sexo (hombres vs. mujeres) como intersujeto.

Se realizaron, además, análisis de correlación para explorar las relaciones entre las amplitudes de los componentes de interés y las siguientes variables de consumo de alcohol: edad de inicio de consumo de alcohol, puntuación total en el AUDIT, cantidad (gramos totales de alcohol semanal) e intensidad (número de bebidas en un episodio estándar de consumo).

Para todos los análisis (tanto de la fase de aprendizaje como de la fase de recuerdo), el nivel de alfa se estableció en 0.05 y los grados de libertad se corrigieron, cuando procedía, mediante la estimación de Greenhouse-Geisser. Para los contrastes *post-hoc* se empleó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Para evaluar el rendimiento conductual, se analizó la variable porcentaje de aciertos (caras con nombres recordados correctamente respecto del total) mediante una t de Student para comparar el porcentaje de aciertos entre grupos (GC vs. CIA).

4.2. RESULTADOS

4.2.1. Datos demográficos y de consumo de los participantes

En la siguiente página se presentan las principales características sociodemográficas de la muestra (Tabla 7) teniendo en cuenta los grupos de interés (GC vs. CIA).

4.2.2. Fase aprendizaje

Con respecto al efecto Dm, el análisis realizado en el intervalo de 200-350 ms no reveló efectos principales ni interacciones entre los factores Grupo y Condición. En la ventana de latencia de 350 a 500 ms, los resultados mostraron un efecto principal del factor Región [$F(1,48) = 56.37$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.540$] con mayores amplitudes en regiones parietooccipitales. También se presentó una interacción significativa de Condición x Grupo [$F(1,48) = 5.01$, $p = 0.030$, $\eta_p^2 = 0.094$]. Los análisis *post-hoc* indicaron que las diferencias entre las condiciones (es decir, el efecto Dm) sólo fueron significativas en el GC ($p = 0.012$),

mientras que en el grupo CIA no se apreciaron esas diferencias. El análisis realizado en el intervalo de 500-650 ms reveló un efecto principal significativo de Condición [$F(1,48) = 4.83$, $p = 0.033$, $\eta_p^2 = 0.091$] y Región [$F(1,48) = 10.14$, $p = 0.003$, $\eta_p^2 = 0.174$]. Aunque no se detectó ninguna interacción significativa de Condición x Grupo, se realizó un análisis *post-hoc* que reveló que las diferencias entre condiciones sólo fueron significativas en el grupo Control ($p = 0.028$) (ver Figura 2 en la página siguiente).

Tabla 7. Características demográficas y de consumo de los grupos Control (GC) y CIA en el Estudio I

	GC	Grupo CIA
Puntuación total AUDIT*	2.80 ± 2.35	11.68 ± 3.62
Sexo (H/M)	13/12	14/11
Edad	20 - 21	20 - 21
Fumadores regulares de tabaco*	0	9
Uso regular de cannabis ^a	0	4
Edad de inicio de consumo de alcohol*	15.52 ± 1.03	14.56 ± 1.36
Total de gramos de alcohol en una semana habitual de consumo ^b *	39.3 ± 35.92	251.6 ± 136.66
Velocidad de consumo: bebidas/hora*	0.90 ± 0.76	2.56 ± 0.82
Número de bebidas en un episodio de consumo habitual*	1.98 ± 1.28	5.62 ± 1.79
Porcentaje de borracheras*	14.28 ± 21.19	58.40 ± 26.25
SCL-90-R: percentiles GSI	37.20 ± 29.93	38.40 ± 31.61

* $p < 0.05$

^a una o más veces por semana

^b estimado a partir de la tabla en la que se indicaba el consumo diario habitual en función del tipo de bebida (vino, cerveza, cubata...) y la cantidad

SCL-90-R, Symptom Checklist-90-Revised; AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test

El análisis estadístico de las amplitudes medias del N170 no reveló ningún efecto principal ni interacciones significativas entre los factores Grupo y Condición. En cuanto al componente VPP, los análisis revelaron diferencias significativas entre grupos [$F(1,48) = 4.56$, $p = 0.038$, $\eta_p^2 = 0.087$], con mayores amplitudes en el grupo CIA (3.08 μV) que en el GC (1.64 μV) (ver Figura 3 en la página 65). También hubo un efecto principal del factor Localización [$F(2,96) = 46.89$, $p < 0.001$, $\varepsilon = 0.89$, $\eta_p^2 = 0.494$], con mayores amplitudes en Cz, e interacción de Localización x Grupo [$F(2,96) = 3.46$, $p = 0.036$, $\eta_p^2 = 0.067$]; los análisis *post-hoc* indicaron que las diferencias significativas entre los grupos se localizaron en C3 ($p = 0.015$) y Cz ($p = 0.031$), con mayores amplitudes en el grupo CIA que en el GC.

Los resultados respecto a los análisis de correlación no mostraron asociaciones significativas entre las variables de consumo y la amplitud de los componentes de interés.

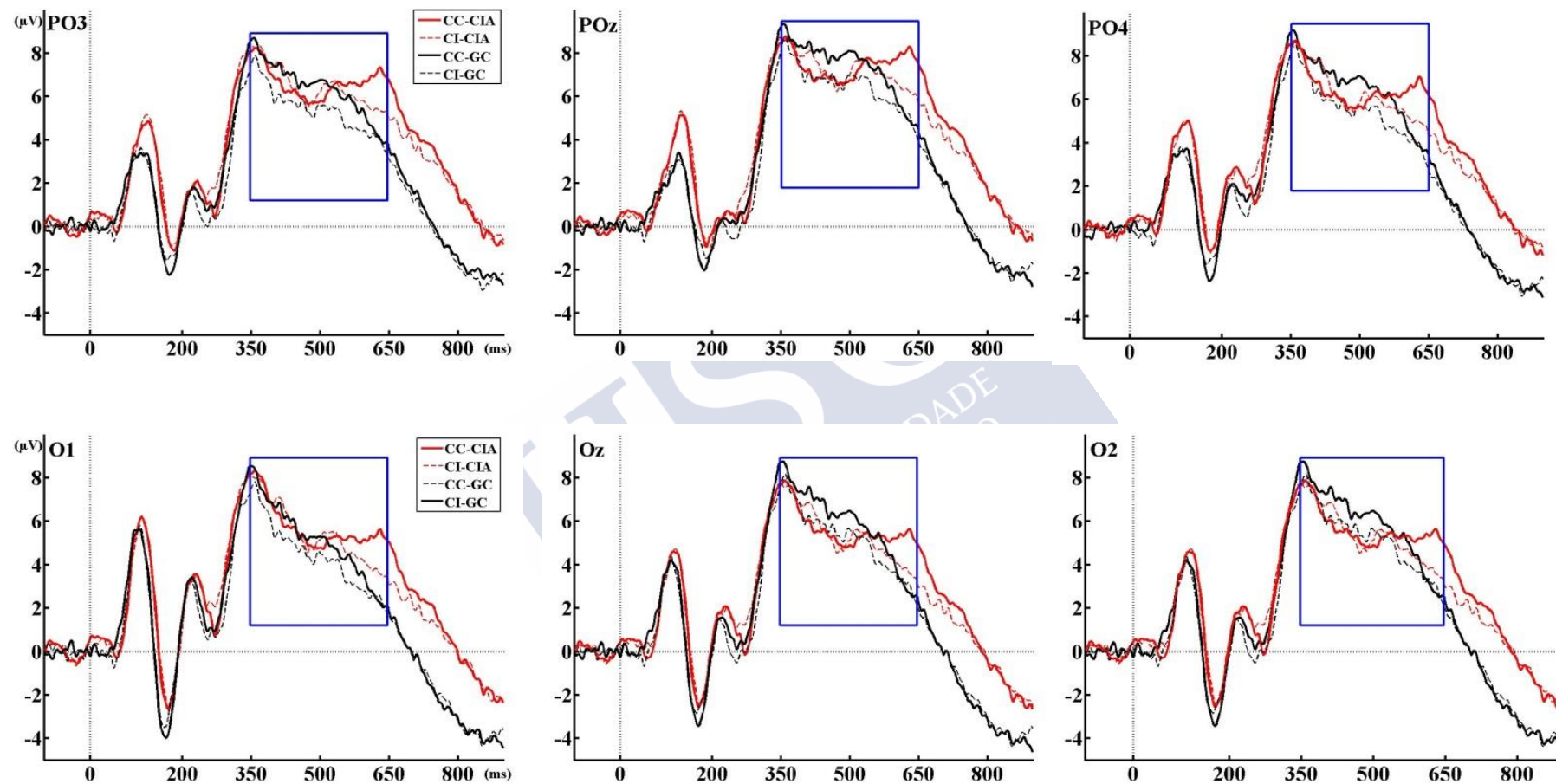


Figura 2. Grandes medias de los PEs en los grupos Control (GC) y CIA en la región parietooccipital

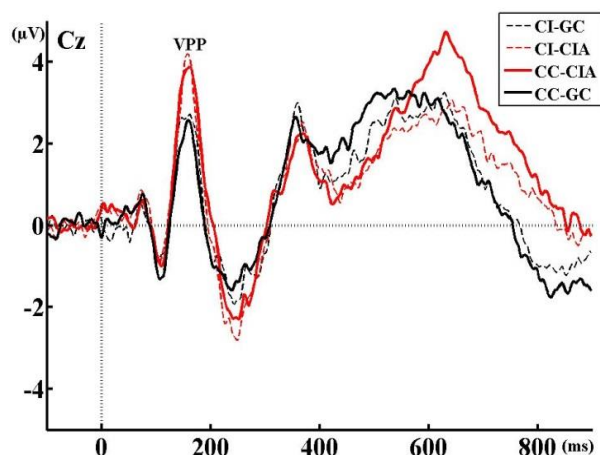


Figura 3. Gran media de los PEs en los grupos Control (GC) y CIA en Cz

4.2.3. Fase recuerdo

En cuanto al análisis del componente LPC, se observó un efecto principal del factor Localización [$F(2,96) = 17.79$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.27$], con mayor amplitud en la localización Pz ($5.23\mu V$) seguida de P4 ($4.83\mu V$) y P3 ($4.35\mu V$). No se evidenció efecto asociado al proceso de recuperación (no hubo diferencias en función de la condición, RC o RI) ni efectos o interacciones del factor Grupo.

Por su parte, el componente EF sí reveló un efecto asociado al éxito o fracaso en la recuperación de memoria, al presentarse un efecto principal del factor Condición [$F(1,48) = 6.95$, $p = 0.011$, $\eta_p^2 = 0.127$], con mayor amplitud en RI ($-3.33\mu V$) que en RC ($-2.19\mu V$). Hubo además un efecto principal del factor Localización [$F(2,96) = 18.39$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.28$], con mayor amplitud en F3 ($-3.45\mu V$) que en Fz ($-2.69\mu V$) y F4 ($-2.14\mu V$). También se observó una interacción de Localización x Grupo [$F(2,96) = 3.20$, $p = 0.045$, $\eta_p^2 = 0.063$]; los contrastes *post-hoc* pusieron de manifiesto, en el GC mayor amplitud en la localización F3 ($-3.68\mu V$) que en Fz ($-2.91\mu V$) y en F4 ($-2.85\mu V$), sin diferencias entre estas dos, mientras que en el grupo CIA se presentó mayor amplitud en la localización F3 ($-3.22\mu V$), que en Fz ($-2.46\mu V$) y en F4 ($-1.44\mu V$) y mayor en Fz que en F4 (en todos los casos, $p < 0.05$).

En relación a los componentes perceptivos, los análisis realizados sobre la amplitud de pico de N170 mostraron un efecto principal del factor Localización [$F(3,138) = 5.91$, $p = 0.006$, $\varepsilon = 0.64$, $\eta_p^2 = 0.114$] con mayor amplitud en la localización PO8 ($-7.57\mu V$). Los ANOVA también revelaron interacciones significativas de Grupo x Sexo [$F(1,46) = 4.72$, $p =$

0.035, $\eta_p^2 = 0.093$], Grupo x Localización [$F(3,138) = 8.33$, $p = 0.001$, $\epsilon = 0.58$, $\eta_p^2 = 0.153$] y Condición x Sexo [$F(1,46) = 4.55$, $p = 0.038$, $\eta_p^2 = 0.09$]. Respecto de la interacción Grupo x Sexo, los análisis *post-hoc* no evidenciaron diferencias entre los grupos ni en hombres ni en mujeres; sin embargo, sí pusieron de manifiesto diferencias entre sexos en el GC ($p = 0.012$) con mayor amplitud de N170 en hombres ($-9.13 \mu V$) que en mujeres ($-4.48 \mu V$), mientras que el grupo CIA no presentó estas diferencias. En la interacción Grupo x Localización, se evidenció que el grupo CIA presentó una lateralización derecha (mayores amplitudes en P8 y PO8 que en P7 y PO7) que no estaban presentes en el GC. En la interacción Condición x Sexo los análisis *post-hoc* mostraron diferencias entre sexos en la condición RI ($p = 0.045$) con mayor amplitud en hombres ($-8.28 \mu V$) que en mujeres ($-5.56 \mu V$), mientras que no hubo diferencias entre ellos en la condición RC; no hubo diferencias significativas entre las condiciones para ninguno de los dos sexos.

Con respecto a la amplitud del componente VPP, los resultados no mostraron ningún efecto o interacción que afectase al factor Grupo. Los análisis revelaron un efecto principal del factor Localización [$F(2,96) = 28.99$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.38$] con mayor amplitud en Cz ($5.25 \mu V$) en comparación a C4 ($4.16 \mu V$) y C3 ($3.95 \mu V$).

Con respecto a las variables de latencia, ninguno de los dos componentes, N170 y VPP, mostraron efectos principales ni interacciones significativas con los factores Grupo, Sexo o Condición.

4.2.4. Correlación entre variables de consumo de alcohol y variables de PEs

Los resultados respecto a los análisis de correlación no mostraron relaciones significativas entre las variables independientes de consumo de alcohol contempladas y las variables de amplitud y latencia de los componentes de PEs analizadas.

4.2.5. Resultados conductuales

El porcentaje de asociaciones caras-nombres correctamente recordadas para el GC se situó en 58.59% (± 13.26) y para el grupo CIA en 55.56% (± 13.31). No se observaron diferencias en la ejecución conductual entre los grupos.

4.3. DISCUSIÓN

En el estudio presente se ha utilizado la tarea de memoria caras-nombres (TMCN) para evaluar los procesos de codificación (efecto Dm) y recuperación (EF y LPC) en memoria de pares caras-nombres. Los resultados evidenciaron que los jóvenes universitarios con un patrón CIA, a pesar de no mostrar diferencias conductuales, presentaron algunas anomalías electrofisiológicas durante el proceso de codificación de pares de caras-nombres en comparación a sus controles. Cabe comentar que la TMCN aunque no tuviese un diseño optimizado para evaluar el proceso de recuperación, permitió evidenciar algún efecto en memoria que comentaremos en los siguientes apartados de forma más detallada.

Por otra parte, a pesar de que no era uno de los objetivos principales de la tesis presente, la TMCN permitió evaluar, tanto en la fase de codificación como en la de recuperación, los componentes de los PEs relacionados con la percepción de rostros, N170 y VPP. Los resultados evidenciaron diferencias entre grupos en el componente VPP.

Por último, cabe destacar que en este estudio sólo disponemos de una evaluación de los participantes (20-21 años), ya que la TMCN fue introducida en la 2ª evaluación. Por esta razón, no fue posible estudiar la evolución de las anomalías electrofisiológicas y si éstas ya estaban presentes en un momento previo. A pesar de ello, debemos tener en cuenta que los participantes en este estudio tenían una trayectoria de consumo CIA y no-CIA consolidada de al menos dos años.

En los siguientes apartados, 4.3.1. y 4.3.2, se discutirán los resultados de cada proceso en más detalle teniendo en cuenta los componentes de PEs pertinentes en cada proceso. En la discusión general se pondrán en común los resultados con los del otro estudio de esta tesis así como con la literatura relativa a otras técnicas y aproximaciones.

4.3.1. Codificación en memoria: Efecto Dm

Los resultados de la fase de aprendizaje mostraron el clásico efecto Dm en localizaciones parietooccipitales en el GC, a través de las diferencias significativas de amplitud entre los PEs ante pares caras-nombres recordados correctamente y aquellos no recordados, en el intervalo 350-650 ms, mientras que en grupo CIA no se apreció el efecto Dm, al no haber diferencias de amplitud de los PEs entre estas dos condiciones. En ambos grupos los participantes tenían

una edad entre 20-21 años y aunque no se pueda realizar una comparación del efecto Dm con una primera evaluación ya existía una trayectoria de consumo consolidada, CIA y no CIA, de al menos dos años.

En relación a la evaluación del proceso de memoria episódica en CIA mediante PEs, Smith, De Blasio et al. (2017) en la fase de estudio de las listas de palabras, utilizaron, como en nuestro caso, el paradigma *subsequent memory*, y promediaron el EEG durante dicha fase en función del recuerdo posterior. Mediante la ACP identificaron dos factores en el rango temporal de los 200 ms, P185 y P255. En el artículo informaron sobre el factor P185 que mostró un efecto Dm, mayor amplitud ante las palabras recordadas que las no recordadas, en localizaciones frontales, sin efectos principales ni interacciones con el factor grupo. En el material suplementario del trabajo también informaron sobre el P185, un N382 y de un P535 que tampoco mostraron diferencias asociadas al grupo de consumo.

Los resultados de nuestro estudio no pusieron de manifiesto diferencias asociadas a la codificación en memoria en el rango temporal de los 200 ms, las diferencias se focalizaron entorno a los 350-650 ms en localizaciones parietooccipales. El componente correspondiente con nuestro efecto Dm, en el trabajo de Smith, De Blasio et al. (2017), sería el P535, en el que no evidenciaron tal efecto. Puede que el tipo de tarea utilizada diese lugar a que encontrasen este efecto en una latencia más temprana a la generalmente descrita en la literatura, por lo que no podemos realizar una comparación directa con el proceso de codificación analizado en el estudio de Smith, De Blasio et al. (2017).

Mientras que en el GC se observó un efecto Dm parietooccipital en torno a los 350-650 ms, en el grupo CIA no hubo una diferenciación electrofisiológica entre la codificación correcta e incorrecta. Esta falta de diferenciación electrofisiológica por parte de los CIA no es posible atribuirla a una hiper o hipoactivación ante algunas de las condiciones, pues no hay diferencias significativas entre los factores Condición y Grupo que así lo indiquen. Quizás este patrón podría estar indicando que los CIA dedicaron un esfuerzo cognitivo similar ante los pares caras-nombres codificados de forma correcta e incorrecta en comparación a sus controles.

Por otra parte, Kamp et al. (2017), diferenciaron dos tipos de efectos Dm, que variaban en latencia y topografía en función de la estrategia de codificación utilizada. En esta línea, podría ser que la ausencia del efecto Dm parietal por parte de los CIA estuviese indicando el uso de una estrategia de codificación diferente a los controles. Debemos tener en cuenta que en el

estudio de Kamp et al. (2017) se utilizaron pares de palabras como estímulos y en la TMCN se utilizaron caras y nombres, lo que podría variar la forma de codificar los estímulos. Por otro lado, en nuestro estudio no se ha tenido en cuenta la estrategia de codificación utilizada por los participantes, por lo que sería difícil saber qué tipo de estrategia estuvieron utilizando.

Por último, en este estudio no es posible analizar la evolución de una trayectoria CIA y cómo ésta podría afectar al proceso de codificación, pues no disponemos de una primera evaluación para comparar. Sin embargo, parece que el mantenimiento de una trayectoria CIA consolidada, de al menos dos años, podría evidenciar anomalías en el proceso de codificación de pares caras-nombres.

4.3.2. Recuperación en memoria: LPC y EF

La TMCN no presentaba un diseño optimizado para evaluar el proceso de recuperación, tal y como se mencionó en el apartado 4.1.1.2. del método. Sin embargo, se analizaron las amplitudes medias de los PEs en dos componentes frecuentemente analizados en esta fase, el *Late positive component* (LPC) en el intervalo de 400-800 ms y el Efecto frontal tardío (EF) en la ventana temporal de 800-1400 ms.

Los resultados no pusieron de manifiesto diferencias asociadas al grupo de consumo en ninguno de los dos componentes, aunque sí se apreció un EF con mayor amplitud ante las caras identificadas incorrecta vs. correctamente, es decir, amplitud más negativa ante las caras cuyo nombre asociado no se recuperó correctamente.

Mackenzie y Donaldson (2009) llevaron a cabo un estudio en el que utilizaron una tarea de pares caras-nombres de características similares a la del presente estudio. Sin embargo, no compararon los PEs en función del éxito/fracaso en la recuperación, si no que evaluaron el efecto viejo/nuevo en esta fase. Sus resultados evidenciaron que el uso de rostros o nombres como claves en la fase de recuerdo daba lugar a diferentes correlatos neurales de recuperación. Concretamente, el uso de un rostro como pista o clave se asoció a un efecto más anterior, efecto frontal tardío, que el uso de un nombre, relacionado con un efecto parietal.

En el presente estudio se utilizaron caras como claves para la recuperación del nombre asociado, en este sentido, parece que nuestros resultados apuntaron en la misma dirección que los de Mackenzie y Donaldson (2009) al evidenciarse un efecto frontal tardío ante la presentación de rostros. Por lo que en línea con lo que sugirieron estos autores, puede que los rostros no fuesen los suficientemente bien recordados (por su mayor complejidad estimular)

como para provocar un efecto parietal y que, por lo tanto, el efecto anterior reflejase una mezcla de familiaridad y procesamiento posterior a la recuperación.

Por otra parte, estos autores apuntaron a una lateralización derecha de dicho efecto; en cambio, nuestros resultados mostraron un efecto frontal tardío con una lateralización izquierda, siendo más marcada en el grupo CIA que en el GC. Puede que en parte, durante el proceso de recuperación del nombre asociado a la cara presentada, el sujeto esté barajando información de tipo verbal en un intento de encontrar el nombre correcto, lo que estaría involucrando al hemisferio izquierdo. Hay que hacer notar que en el presente estudio, a diferencia del de Mackenzie y Donaldson (2009), los participantes debían recuperar y verbalizar el nombre.

Por último, la mayor amplitud de EF ante las caras no asociadas correctamente a su nombre, puede indicar un mayor esfuerzo en el intento de recuperar la información (en este caso, el nombre) de aquellos pares que fueron codificados de forma más débil durante la fase de aprendizaje (tal como evidenció, en dicha fase, la presencia del efecto Dm en el GC). No obstante, esta diferencia en la actividad electrofisiológica asociada al recuerdo correcto e incorrecto no parece verse afectada, a la luz de los resultados, por el consumo de alcohol.

4.3.3. Percepción de rostros: N170 y VPP

Aunque los objetivos principales del estudio fueron los procesos de memoria declarativa, la prueba TMCN permitió evaluar también los componentes N170 y VPP relacionados con el procesamiento perceptivo de los rostros (Bentin, Allison, Puce, Perez, McCarthy, 1996; Jeffreys, 1989). Dada la relevancia social de este proceso para el ser humano, se decidió incorporar, como objetivo secundario, su evaluación en relación con el CIA

En la fase de aprendizaje, los resultados no revelaron diferencias significativas entre grupos en el componente N170, sin embargo, sí evidenciaron diferencias significativas en el componente VPP, con mayores amplitudes en el grupo CIA que en el GC.

En la fase de recuerdo, los resultados mostraron una lateralización derecha en el grupo CIA en el componente N170 que no se apreció en el GC; además, aunque no se evidenciaron diferencias entre grupos ni en hombres ni en mujeres, hubo una diferencia entre sexos en el GC, con mayor amplitud de N170 en hombres que en mujeres, que no estaba presente en el grupo CIA. En cuanto al componente VPP no se apreció el efecto de mayor amplitud en el grupo CIA que sí se evidenció en la codificación.

En este sentido, se confirma parcialmente nuestra hipótesis al encontrarse diferencias de grupos en el componente VPP, sin evidenciarse diferencias en N170 asociadas al consumo.

En la literatura ha habido un considerable debate en torno a si estos dos componentes, N170 y VPP, específicos del procesamiento de caras, reflejan el mismo proceso neural o si representan dos generadores neurales diferentes. El componente N170 se caracteriza por una onda positiva en torno a los 170 ms con máxima amplitud en regiones posteriores, frecuentemente en localizaciones occipitotemporales y con una lateralización derecha. Este componente coincide temporalmente con VPP, de polaridad inversa y con máxima amplitud en Cz. Cada vez parece que hay más evidencia de que ambos componentes reflejan el mismo proceso neural (Eimer 2011; Joyce y Rossion, 2005), ambos se relacionan con procesos de codificación estructural de los rostros humanos (Bentin et al, 1996; Olivares, Iglesias, Saavedra, Trujillo-Barreto y Valdés-Sosa, 2015) y con procesos encaminados a la detección de los rasgos internos de los rostros (Olivares, Saavedra e Iglesias, 2012).

Los estudios sobre CIA que han informado de anomalías en componentes de tipo perceptivo son escasos (Maurage et al., 2012; Petit, Kornreich, Maurage et al., 2012; Petit et al., 2013) y sólo un estudio, Maurage et al. (2012), ha tenido en cuenta el análisis de los componentes asociados a la percepción de caras. Estos autores utilizaron una tarea *oddball* con caras, en donde los sujetos tenían que detectar, pulsando un botón, la aparición de una cara infrecuente, que podía variar en luminosidad, identidad, en los ojos o en otros detalles de entre otras caras de aparición frecuente. Este trabajo informó de menores amplitudes en los componentes N170 y P2 (la denominación utilizada en este estudio para VPP) en un grupo CIA de alta intensidad (>10 dosis de alcohol por ocasión) en comparación con los CIA ligeros (5-12 dosis/ocasión), los bebedores diarios (3-5 dosis/ocasión) y los controles (<2 dosis/ocasión). Estos hallazgos, aunque informaron de anomalías en componentes perceptivos de rostros, no van en la misma línea que los de la presente tesis. Por una parte, Maurage et al. (2012) encontraron estas diferencias en los CIA de alta intensidad en comparación al resto de grupos que formaron para clasificar la muestra. En nuestro estudio no se ha realizado una subdivisión del grupo CIA en función de las UBEs, de modo que nuestro grupo englobaría a los CIA de alta y baja intensidad que describen los autores en su trabajo, por lo que los resultados podrían variar en este sentido. Por último, la presentación de las caras en una tarea

oddball implica, por la naturaleza de la prueba, un procesamiento menos profundo de los estímulos donde los sujetos deben reconocer una cara.

La tarea utilizada en nuestro estudio permitió analizar N170/VPP durante la fase de aprendizaje y de recuerdo, y de esta manera evaluar si existen anomalías durante la percepción de rostros en dos procesos diferentes, codificación y recuperación. Cabe tener en cuenta que durante el proceso de codificación la cara apareció acompañada de un nombre y el participante debía intentar memorizar y asociar ambos tipos de información. Sin embargo, durante el proceso de recuperación se presentó solamente una cara para que el participante posteriormente intentara recuperar el nombre asociado al rostro. En este sentido, durante el proceso de codificación debemos tener en cuenta la posible influencia de otros componentes relacionados con la codificación de nombres que se podrían manifestar en una topografía y rango temporal similar que los componentes N170/VPP. Uno de estos componentes, P200, es modulado por el procesamiento de información de tipo autobiográfico (nombres, fecha nacimiento o ciudad de origen) y manifiesta su máxima amplitud en localizaciones frontocentrales en torno a los 200 ms (Tacikowski, Cygan y Nowicka, 2014), incluso los componentes N170 y N250 se ven modulados ante el procesamiento de nombres (Tacikowski, Jednoróg, Marchewka y Nowicka, 2011).

Nuestros resultados mostraron mayor amplitud del componente VPP en el grupo CIA durante el proceso de codificación de pares caras-nombres en comparación al GC. No podemos asegurar que esta anomalía electrofisiológica en VPP esté reflejando dificultades en el proceso de percepción facial en los CIA, pues en la fase de aprendizaje se presentaron pares caras-nombres, por lo podría existir una superposición de la actividad eléctrica ante la combinación de estos dos tipos de información. Durante el proceso de recuperación, ninguno de los componentes, N170 o VPP, presentó diferencias entre grupos. En cuanto al componente N170, aunque no se detectaron diferencias entre grupos en cuanto a amplitud, en el proceso de recuperación el grupo CIA manifestó un patrón de activación diferente al GC, con una mayor participación del hemisferio derecho en comparación con el hemisferio izquierdo. Esta lateralización derecha podría ser esperable, especialmente en la fase de recuerdo en la que se presentan sólo rostros, ya que la literatura sobre N170 informa habitualmente de una lateralización derecha ante el procesamiento de caras en comparación a otro tipo de información. Por último, el efecto encontrado en VPP durante el proceso de codificación, no se mantuvo en el proceso de recuperación ante la presentación de las caras. Este resultado reforzaría el argumento de que VPP podría no estar reflejando una actividad eléctrica asociada exclusivamente a la percepción estructural de rostros.

5. ESTUDIO II. TAREA DE MEMORIA LINGÜÍSTICA

A continuación se exponen la metodología empleada y los resultados derivados de este estudio.

5.1.MÉTODO

5.1.1. Tarea de memoria lingüística

5.1.1.1. Participantes

De la muestra conformada por 74 participantes, en la 1ª evaluación, cuatro casos fueron excluidos por no alcanzar en esta tarea un criterio de 17 segmentos válidos para el promediado de los PEs, que se estableció como umbral mínimo. Así, la muestra quedó compuesta por 70 jóvenes universitarios de 18-19 años de edad, 32 del grupo CIA (17 mujeres y 15 hombres) y 38 del GC (18 mujeres y 20 hombres).

En el seguimiento a los dos años, de los 36 participantes que pudieron ser contactados y que seguían cumpliendo los criterios de inclusión/exclusión y asignación de grupo de la primera evaluación, cuatro fueron excluidos por la insuficiente calidad de los registros. Así, la muestra quedó finalmente conformada por 32 participantes, 11 CIA (6 mujeres y 5 hombres) y 21 GC (10 mujeres y 11 hombres).

5.1.1.2. Tarea

Esta tarea es una adaptación de la utilizada por Schweinsburg et al. (2010), que usaron para evaluar una muestra CIA con IRMf. La prueba constó de tres series de aprendizaje/recuerdo de pares de palabras bisílabas graves con rima consonante. Las palabras que conformaron las listas fueron sustantivos extraídos del vocabulario base del programa BuscaPalabras (B-Pal) que contiene 31491 palabras (Davis y Perea 2005). De acuerdo con la base de datos de frecuencia léxica LEXESP (Sebastián-Gallés, Martí, Carreiras y Cuetos,

2000), el rango de frecuencia (por millón) de uso de las palabras seleccionadas osciló entre 1.25 (“toga”) y 1458.75 (“sobre”).

Cada serie se iniciaba con una fase de aprendizaje, en la que se presentaban 16 pares de palabras que el participante debía memorizar; cada cuatro pares se realizaba una breve pausa (6500 ms). Tras la presentación de la lista completa, se pasaba a la fase de recuerdo, en la que se presentaban, ordenadas aleatoriamente, las primeras palabras de cada par, seguidas de un ‘?’. En ese momento, el participante debía verbalizar en voz alta la palabra asociada o, si no la recordaba, decir “no sé”. La lista de 16 pares (fase aprendizaje y recuerdo) se aplicaba una segunda vez a todos los participantes y, en caso de no alcanzar un criterio mínimo de diez pares memorizados, se realizaba una tercera presentación. Una vez finalizadas las dos (o tres) exposiciones, se presentaba una nueva lista con los 16 pares de la lista previamente aprendida y otros 16 pares nuevos, entremezclados, con una única presentación de la fase de aprendizaje y la subsiguiente fase de recuerdo. El EEG se registraba durante la presentación (fases de aprendizaje y de recuerdo) de esta lista de 32 pares (16 viejos, 16 nuevos). El procedimiento se repetía, seguidamente, con dos listas diferentes más, lo que hace un total de 96 pares de palabras. Al finalizar las tres listas, se presentó nuevamente, una vez sola, la fase de recuerdo de la primera lista de 32 pares (recuerdo demorado). La prueba tuvo una duración aproximada de 55 minutos. En la Figura 4 se representa la tarea de forma esquemática y se indican los parámetros temporales (duración de los estímulos e intervalos interestímulos).

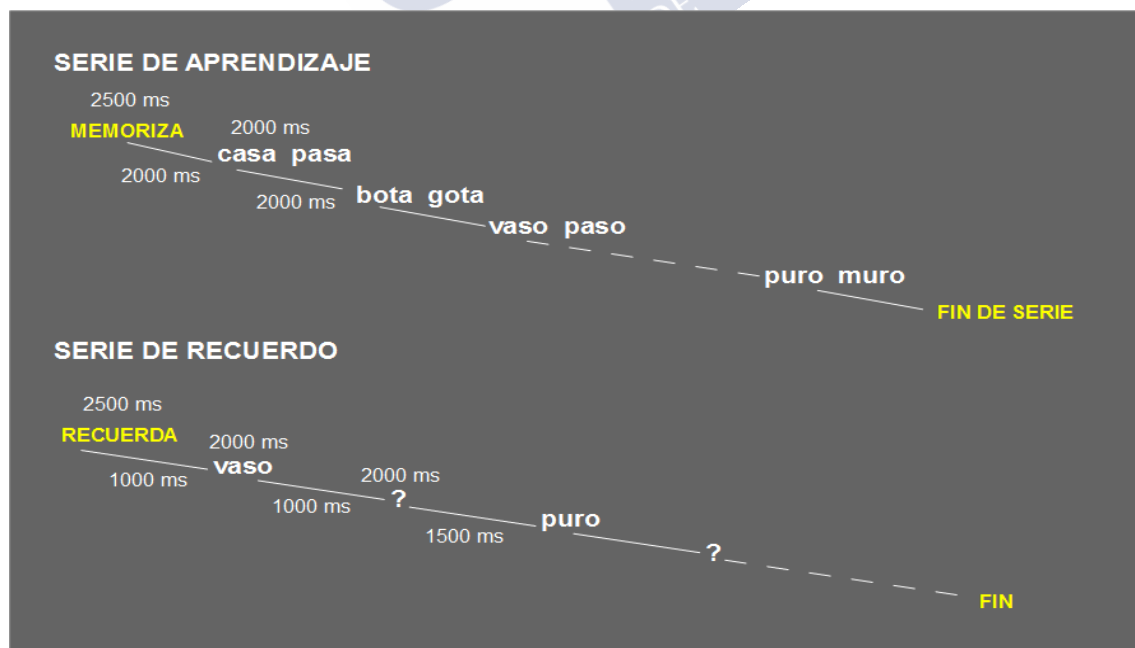


Figura 4. Representación esquemática de una de las series de la TML durante el registro EEG

5.1.2. Registro y procesamiento del EEG

El registro y análisis del EEG en este estudio siguió las mismas directrices y características que en el Estudio I, con las únicas especificidades que se indican a continuación.

En la fase de aprendizaje se optó por un intervalo temporal de -100 a 1000 ms, respecto del estímulo, ya que los efectos sobre los que informa la literatura en esta fase, se concentran en este tramo temporal.

En la fase de recuerdo, dado que la palabra está expuesta en pantalla durante 2 seg antes de la aparición del interrogante “?”, se seleccionó una segmentación de -200 ms preestímulo y 2000 postestímulo respecto del inicio de la presentación de la palabra. El filtro aplicado fue de 0.1-12 Hz (más restringido que el de 0.1-30 Hz utilizado en el Estudio I y en la fase de codificación de este estudio), por tratarse de un segmento temporal más amplio en el que no eran esperables componentes de resolución rápida. Se optó por este segmento para analizar los efectos asociados a la recuperación en memoria sobre los que informa la literatura, algunos de los cuales pueden superar los 1400 ms de latencia (efecto frontal derecho).

A diferencia del Estudio I, en éste se pretendía analizar el efecto viejo/nuevo asociado a las fases de aprendizaje y de recuerdo, por lo que sólo se tuvieron en cuenta los juicios correctos. Así, para la fase de aprendizaje se promediaron los segmentos asociados sólo a los pares de palabras que luego se recordaron correctamente, en función de dos condiciones: pares nuevos (PN) codificados correctamente y pares viejos (PV) codificados correctamente. Igualmente, en la fase de recuerdo, los segmentos registrados (ante las palabras-prueba) se promediaron también sólo para el caso de recuerdo correcto, por separado para las palabras nuevas (PN) y viejas (PV).

Tras realizar el promediado de los PEs correspondiente a las dos evaluaciones, se realizó un análisis de componentes principales temporal (ACPt) utilizando el software ERP PCA Toolkit (v. 2.68, Dien, 2010) en MATLAB (The Mathworks, v. 9.4.0.885841, R2018a). Esta técnica permite separar componentes solapados temporalmente; para ello extrae una serie de factores temporales (FTs) libres de las influencias de componentes cercanos, que permite la eliminación de influencias subjetivas en la identificación de los picos de los PEs, facilitando así su interpretación y simplificando el análisis. Por cada punto temporal se realiza una serie de observaciones en función del número de participantes x condiciones x canales. La decisión sobre el número de factores a retener se realizó, siguiendo la recomendación de Dien (2010)

mediante el *parallel test* (Horn, 1965). Los factores se extrajeron basándose en la matriz de covarianzas (rotación Promax). Posteriormente, cada componente fue reconstruido en las coordenadas tiempo/voltaje, multiplicando para ello las cargas del factor de correlación por las desviaciones estándar de las variables, para producir cargas de covarianza (Dien, 2012).

Se seleccionaron, para su posterior análisis, los factores que explicaban más de un 10% de la varianza y presentaban un curso temporal similar a los componentes de interés. Las representaciones gráficas de los factores, ya reescaladas a microvoltios, permitieron identificar los componentes de los PEs en las localizaciones de interés y establecer los intervalos de latencia más adecuados para su análisis. Las ventanas de latencia fueron simétricas respecto al punto de máxima amplitud (negativa o positiva, según el caso) del factor analizado. Para aquellos componentes/factores más extensos en el tiempo se utilizó una ventana temporal de ± 50 ms en torno al punto de máxima/mínima amplitud. En aquellos casos en los que el componente presentaba una resolución temporal más rápida, se usó un intervalo de ± 20 ms.

A continuación se describen, para cada una de las fases, los factores, las localizaciones y los intervalos de latencia analizados siguiendo estos criterios.

5.1.3. Fase aprendizaje. Factores seleccionados

En la Tabla 8 (página siguiente) se indican los 14 factores temporales extraídos de la ACPT teniendo en cuenta las dos evaluaciones (2012 y 2014) y en la Figura 5 se representan los factores temporales analizados reconstruidos a microvoltios.

El factor temporal 1 (FT01) explicó el 23.55% del varianza y mostró su máxima amplitud negativa en la localización F8 a los 356 ms; con base en estas características, se identificó con el efecto viejo/nuevo frontal o FN400. Para su análisis se realizó un promedio de la amplitud de los electrodos Fz, F4 y F8 en un intervalo temporal de 308-408 ms.

El factor temporal 2 (FT02) explicó el 21.77% de la varianza, con una amplitud máxima positiva en el electrodo Pz a los 656 ms. Se identificó con el efecto viejo/nuevo parietal o *Late Positive Component* (LPC) y se analizó en el intervalo temporal entre 608-708 ms realizando un promedio de los electrodos P3, Pz, P4.

El factor temporal 3 (FT03) explicó un 20.14% de la varianza y presentó una amplitud positiva máxima en el electrodo F8 a los 920 ms. Este factor, de latencia tardía, no se

identificó con ningún componente asociado a la memoria, siguiendo a Griffin et al. (2013), por lo que no se incluyó en los análisis.

Los valores que superaron ± 3 desviaciones típicas respecto de la media de la variable se consideraron *outliers* y se sustituyeron por el valor medio correspondiente. En la segunda evaluación, se tuvieron en cuenta aquellos factores que mostraron efectos principales o interacciones significativas con el factor Grupo en la 1ª evaluación, en este caso el factor FT01.

Tabla 8. Factores temporales en la fase de aprendizaje

Factor	Latencia (ms)	Máxima amplitud negativa	Máxima amplitud positiva	Varianza explicada (%)	Componente
FT01	356	F8	PO4	23.55	FN400 _c ¹
FT02	656	F3	Pz	21.77	LPC _c ¹
FT03	920	F7	F8	20.14	
FT04	508	Fz	POz	6.78	
FT05	200	P8	F7	3.55	
FT06	112	FCz	PO8	3.44	
FT07	768	F7	F8	3.25	
FT08	240	F8	POz	3.11	
FT09	152	P7	Oz	2.67	
FT10	272	POz	PO8	1.57	
FT11	456	FCz	T7	1.21	
FT12	316	F8	POz	1.01	
FT13	64	Oz	F3	0.82	
FT14	980	P7	Fz	0.71	

¹ El subíndice “c” indica que estos componentes, en esta fase de aprendizaje, corresponden al proceso de codificación

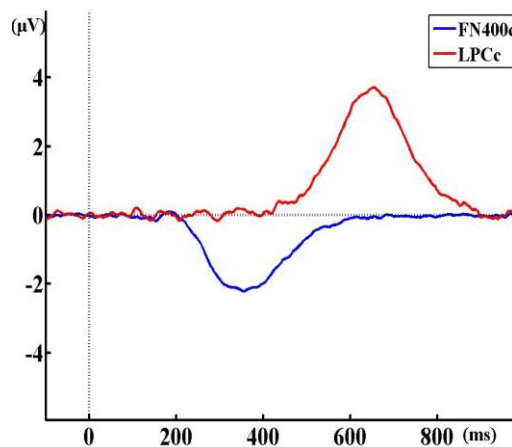


Figura 5. Factores temporales analizados (reconstruidos a microvoltios) en la fase de aprendizaje

5.1.4. Fase recuerdo. Factores seleccionados

En la Tabla 9 se indican los 13 factores temporales extraídos de la ACPT teniendo en cuenta las dos evaluaciones (2012 y 2014).

Tabla 9. Factores temporales en la fase de recuerdo

Factor	Latencia (ms)	Máxima amplitud negativa	Máxima amplitud positiva	Varianza explicada (%)	Componente
FT01	1656	PO3	AFz	42.28	EF _r ¹
FT02	812	Fz	Pz	19.77	LPN _r ¹
FT03	404	Fz	POz	13.93	FN400 _r /LPC _r ¹
FT04	1260	Oz	F8	6.38	
FT05	624	Fz	POz	3.39	
FT06	200	PO7	FCz	1.98	
FT07	280	T7	PO8	1.53	
FT08	1976	F8	PO8	1.46	
FT09	1044	POz	Fz	1.22	
FT10	340	F4	Pz	1.10	
FT11	96	CPz	PO8	1.06	
FT12	148	T7	PO8	1.05	
FT13	1440	PO7	CP4	1.04	

¹ El subíndice “r” indentifica los componentes asociadas al proceso de recuperación

El factor temporal 1 (FT01) explicó un 42.28% de la varianza y presentó la amplitud positiva máxima a los 1656 ms en el electrodo AFz; se identificó con el efecto frontal tardío o EF. Se analizó la amplitud media en el intervalo 1608-1708 ms del promedio de las localizaciones AF3, AFz, AF4.

El factor temporal 2 (FT02) explicó un 19.77 % de la varianza y presentó una amplitud máxima en el electrodo Pz a los 812 ms; se identificó con el efecto viejo/nuevo parietal tardío o *Late posterior negativity* (LPN). Para su análisis se utilizó una ventana temporal entre 764-864 ms., y se realizó un promedio, en ese intervalo, de la amplitud en los electrodos P3, Pz y P4.

El factor temporal 3 (FT03) explicó un 13.93% de la varianza con una amplitud máxima a los 404 ms. En la localización de la máxima amplitud negativa (Fz), se relacionó con el componente FN400 y se analizó en un intervalo temporal de 384-424 ms y realizando un promedio de amplitud de los electrodos F3, Fz y F4. En la localización de la máxima amplitud

positiva (POz) se relacionó con el efecto viejo/nuevo parietal o LPC, se analizó a partir del promedio de amplitud de PO3, POz y PO4 en la ventana temporal 356-456 ms.

Los valores que superaron ± 3 desviaciones típicas respecto de la media de la variable se consideraron *outliers* y se sustituyeron por el valor medio correspondiente.

En la Figura 6 se representan los factores temporales analizados reconstruidos a microvoltios

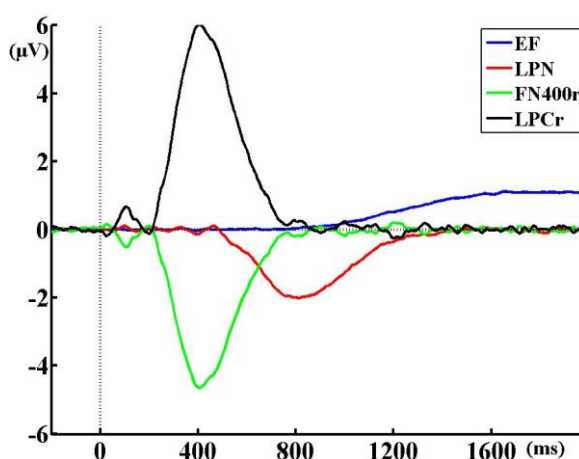


Figura 6. Factores temporales analizados (reconstruidos a microvoltios) en la fase de recuerdo

En la segunda evaluación se tuvieron en cuenta aquellos factores que mostraron efectos principales o interacciones significativas con el factor Grupo en la 1ª evaluación, en este caso, los factores FT02 y FT03.

5.1.5. Análisis de datos

Los datos se analizaron, para ambas fases, mediante ANOVAs de modelo mixto, con un factor intrasujeto, Condición (PV y PN); y uno o dos factores intersujeto, Grupo (CIA vs. GC), y en su caso, Sexo (mujeres vs. hombres); este factor se incluyó cuando, en los análisis preliminares, se presentó una interacción con el factor Grupo (Joel y Fausto-Sterling, 2016). Este fue el caso del factor FT03 de la fase de recuerdo. En la segunda evaluación se añadió como factor intrasujeto la Evaluación (1ª, 2ª).

Se realizaron análisis de correlación para examinar las relaciones entre las variables de consumo de alcohol y las amplitudes de los componentes de interés. Las medidas de consumo consideradas fueron las siguientes: edad de inicio del consumo regular de alcohol; puntuación

en el AUDIT, cantidad (gramos totales de alcohol semanal) e intensidad (número de bebidas en un episodio estándar de consumo). Estos análisis se realizaron para las dos evaluaciones.

El nivel de alfa se estableció en 0.05 y los grados de libertad se corrigieron, cuando procedía, mediante la estimación de Greenhouse-Geisser. Para los contrastes *post-hoc* se empleó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

El rendimiento conductual (porcentaje de aciertos) se analizó mediante un ANOVA mixto de medidas repetidas con dos factores intrasujeto, Condición (PN, PV), Evaluación (1ª, 2ª) y un factor intersujeto, Grupo (CIA, GC).

5.2. RESULTADOS

5.2.1. Datos demográficos y de consumo de los participantes (1ª y 2ª evaluación)

A continuación se presentan (Tabla 10) las principales características sociodemográficas de la muestra en la 1ª y 2ª evaluación.

Tabla 10. Características demográficas y de consumo de los grupos control (GC) y CIA en el Estudio II

	1ª evaluación		2ª evaluación	
	GC	Grupo CIA	GC	Grupo CIA
N	38	32	21	11
Sexo (H/M)	20/18	17/15	11/10	5/6
Edad	18	18	19-20	19-20
Fumadores regulares de tabaco ^a	0	1	0	1
Uso regular de cannabis ^b	0	0	0	0
SCL-90-R: percentiles GSI	22.36 ± 21.76	34.19 ± 29.98	27.29 ± 24.63	33.67 ± 25.81
Edad inicio de consumo*	16.83 ± 1.46	15.21 ± 1.21	17 ± 1.71	15.27 ± 0.90
Total gr de alcohol en un episodio CIA*	10.59 ± 13.45	109.45 ± 30.14	28.45 ± 26.08	112.73 ± 46.48
Velocidad consumo: bebidas/hora*	0.26 ± 0.34	3.38 ± 0.75	0.40 ± 0.46	2.14 ± 1.14
Porcentaje de borracheras*	0.27 ± 1.64	39.69 ± 25.14	17.29 ± 34.48	81 ± 25.86
Puntuación total AUDIT*	0.87 ± 1.42	9.16 ± 2.46	1.24 ± 1.18	8.45 ± 2.58

^a a diario; ^b una o más veces por semana; SCL-90-R, Symptom Checklist-90-Revised; AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test* p < 0.05

5.2.2. Fase aprendizaje

A continuación se describen los resultados de los factores seleccionados de la ACP en la primera evaluación y en el seguimiento.

5.2.2.1. Primera evaluación

FN400c

El factor temporal 1 (FT01), que se identificó con el componente FN400c, presentó la máxima carga de factor a los 356 ms con máximo negativo en F8. FN400c presentó un efecto principal de Condición [$F(1,68) = 11.54$; $p = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.15$], las palabras nuevas mostraron mayor amplitud ($-3.63 \mu V$) que las viejas ($-2.68 \mu V$); es decir, se manifestó el efecto viejo/nuevo descrito en la literatura. Por otra parte, se encontró una interacción de Condición x Grupo [$F(1, 68) = 8.28$, $p = 0.005$, $\eta_p^2 = 0.11$]; los contrastes *post-hoc* pusieron de manifiesto diferencias entre condiciones (efecto viejo/nuevo) ($p < 0.001$) sólo en el grupo CIA (PN = $-4.51 \mu V$, PV = $-2.76 \mu V$), con mayor amplitud ante la condición PN ($p = 0.011$) que ante la condición PV. Así mismo, también se apreciaron diferencias entre grupos ante la condición PN ($p = 0.011$), con mayor amplitud en el grupo CIA ($-4.51 \mu V$) que el GC ($-2.76 \mu V$) que no eran significativas en la condición PV (ver Figura 7).

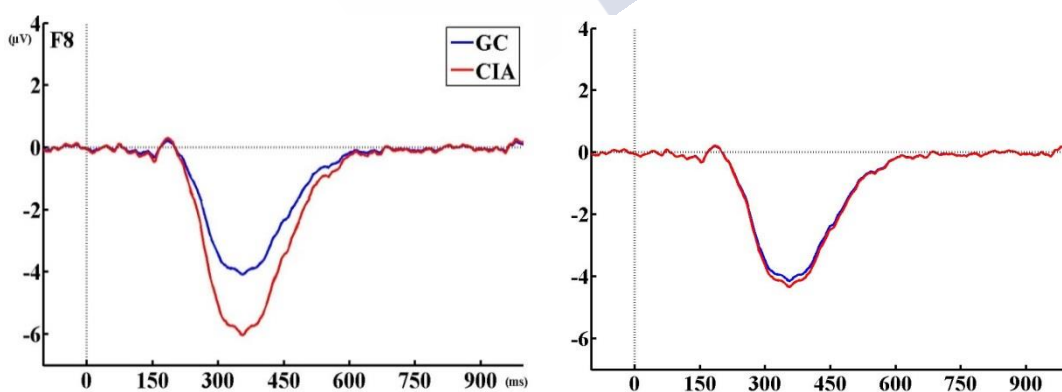


Figura 7. Trazado correspondiente a la reconstrucción a tiempo/voltaje del factor FT01 (FN400c) ante la condición PN (izquierda) y PV (derecha) en el electrodo de máxima amplitud (F8) teniendo en cuenta los grupos

LPCc

El factor temporal 2 (FT02), que se identificó con el componente LPCc, presentó la máxima carga de factor a los 656 ms, con un máximo positivo en Pz. El LPCc mostró un efecto principal del factor Condición [$F(1, 68) = 30.13$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.31$], la condición PV presentó mayor amplitud ($3.64\mu V$) que la PN ($1.05\mu V$), un efecto viejo/nuevo. Sin embargo, este efecto no mostró efectos principales ni interacciones significativas con el factor Grupo.

5.2.2.2. Seguimiento

FN400c

Como se indicó en el apartado 5.1.5.1, en el seguimiento se analizaron únicamente aquellos factores que hubiesen presentado algún efecto relacionado con el grupo de consumo en la primera evaluación, situación que sólo se dio para el caso del factor FT01 (FN400c).

Este factor presentó un efecto principal de la Evaluación [$F(1,30) = 5.24$, $p = 0.029$, $\eta_p^2 = 0.15$], con menor amplitud en la 2ª evaluación ($-2.26\mu V$) que en la primera ($-3.40\mu V$). Se mantuvo el efecto principal de Condición [$F(1,30) = 5.86$, $p = 0.022$, $\eta_p^2 = 0.16$], con mayor amplitud ante PN ($-3.24\mu V$) que PV ($-2.42\mu V$), un efecto viejo/nuevo. Los resultados también revelaron una interacción de segundo orden Grupo x Condición x Evaluación [$F(1,30) = 6.93$, $p = 0.013$, $\eta_p^2 = 0.19$]; los contrastes *post-hoc* pusieron de manifiesto que, mientras en la primera evaluación se manifestó el efecto viejo/nuevo en los CIA ($p < 0.001$; PN = $-4.8\mu V$, PV = $-3.04\mu V$) y no en el GC (PN = -2.86 , PV = -2.92), en la segunda evaluación fue a la inversa, con un efecto significativo de la condición en el GC ($p = 0.013$, PN = $-3.25\mu V$, PV = $-1.54\mu V$) y no en el CIA (PN = $-2.06\mu V$, PV = $-2.18\mu V$) (ver Figura 8 y Figura 9). Los contrastes *post-hoc* también mostraron, consistentemente con esto, diferencias entre evaluaciones que fueron divergentes en los dos grupos: en el CIA menor amplitud en la 2ª evaluación que en la primera ante las PN ($p = 0.019$), y en el GC una menor amplitud en la 2ª evaluación que en la primera ante las PV ($p = 0.032$).

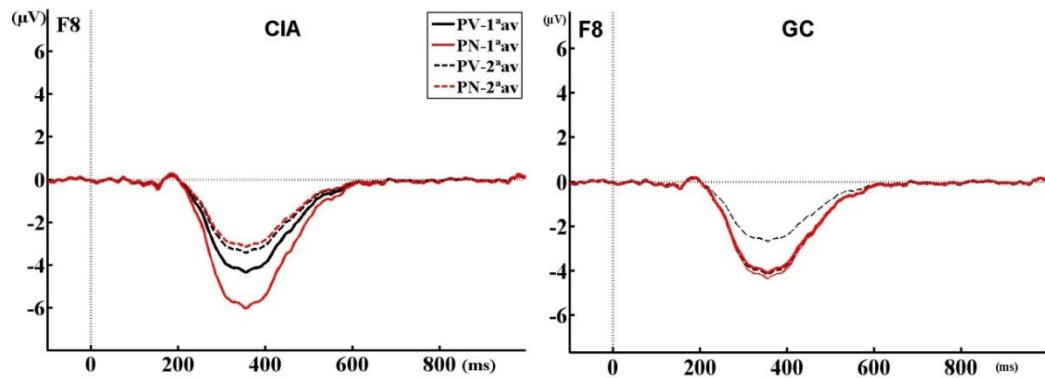


Figura 8. Trazados correspondientes al factor FT01 (FN400c) teniendo en cuenta los grupos, condiciones y evaluaciones, en el electrodo de máxima amplitud (F8)

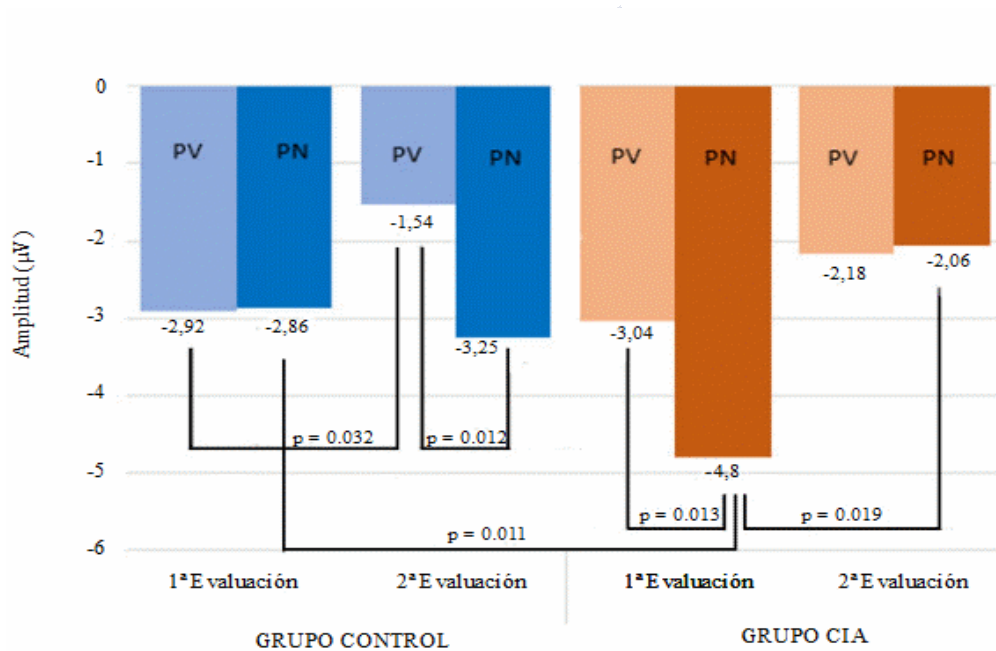


Figura 9. Gráfico de barras correspondiente a la interacción Grupo x Evaluación x Condición del factor FT01 (FN400c)

5.2.2.3. Correlación entre variables de consumo de alcohol y variables de PEs

En cuanto a los análisis de correlación, no se apreciaron relaciones significativas entre las variables de consumo de alcohol y la amplitud de los componentes de los PEs de interés en ninguna de las dos evaluaciones.

5.2.3. Fase recuerdo

5.2.3.1. Primera evaluación

EF tardío

El factor temporal 1 (FT01), que se identificó con el efecto viejo/nuevo frontal tardío, presentó la máxima carga de factor a los 1656 ms, con un máximo positivo en AFz. El EF no mostró efecto de la recuperación en memoria (diferencias viejo/nuevo) ni tampoco efectos principales ni interacciones significativas con el factor Grupo.

LPN

El factor temporal 2 (FT02), que se identificó con el efecto viejo/nuevo parietal tardío o LPN y presentó la máxima carga de factor a los 812 ms, con máxima amplitud en Pz, presentó un efecto principal del factor Condición [$F(1,68) = 15.37$; $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.18$], con mayor amplitud ante los pares de palabras nuevos ($-3.96 \mu V$) que ante los viejos ($-1.83 \mu V$). También se mostró una interacción Condición x Grupo [$F(1,68) = 4.83$; $p = 0.031$, $\eta_p^2 = 0.07$], los contrastes *post-hoc* pusieron de manifiesto diferencias entre condiciones en el GC ($p < 0.001$), en el que se apreció el efecto viejo/nuevo, ya que la condición PN ($-5.17 \mu V$) presentó mayor amplitud que la PV ($-1.84 \mu V$), mientras que en el grupo CIA no se revelaron estas diferencias entre condiciones, es decir no hubo un efecto viejo/nuevo significativo (ver Figura 10).

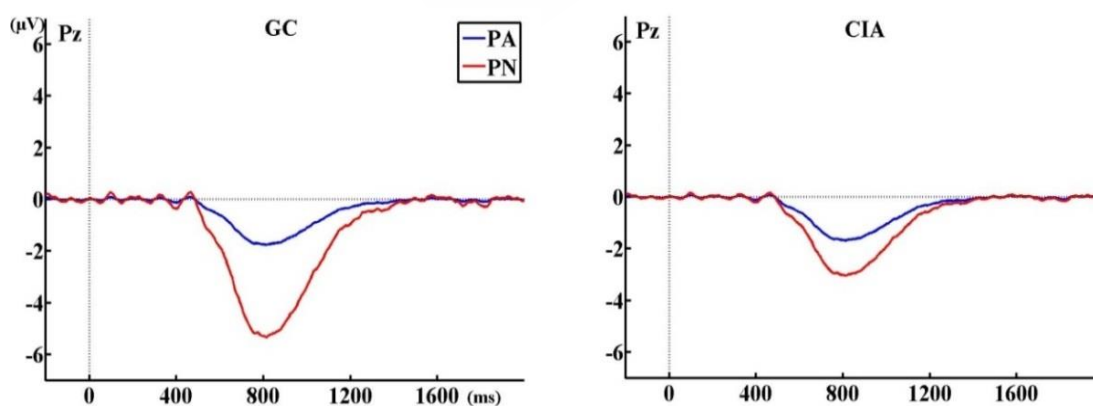


Figura 10. Trazados correspondientes al FT02 (LPN) en el electrodo de máxima amplitud negativa (Pz) comparando las dos condiciones en ambos grupos

FN400r y LPCr

El factor temporal 3 (FT03), que se identificó con el componente FN400r y LPCr, presentó la máxima carga de factor a los 404 ms, con un máximo negativo en Fz y máximo positivo en POz. En este factor se apreció una interacción relevante del factor Sexo en los análisis preliminares, por lo que se incluyó en los definitivos.

En la región frontal, los resultados no revelaron efectos asociados al recuerdo, sin embargo, sí mostraron una interacción de Grupo x Sexo [$F(1,66) = 8.47$; $p = 0.005$, $\eta_p^2 = 0.11$], los contrastes *post-hoc* pusieron de manifiesto diferencias entre grupos en los hombres ($p = 0.019$), para los que el grupo CIA presentó mayor amplitud ($-5.48 \mu V$) que el GC ($-2.13 \mu V$), mientras que en las mujeres no se manifestaron diferencias entre grupos. Los contrastes *post-hoc* también informaron de diferencias entre sexos solo en el GC ($p = 0.010$), con una mayor amplitud para las mujeres (ver Figura 11).

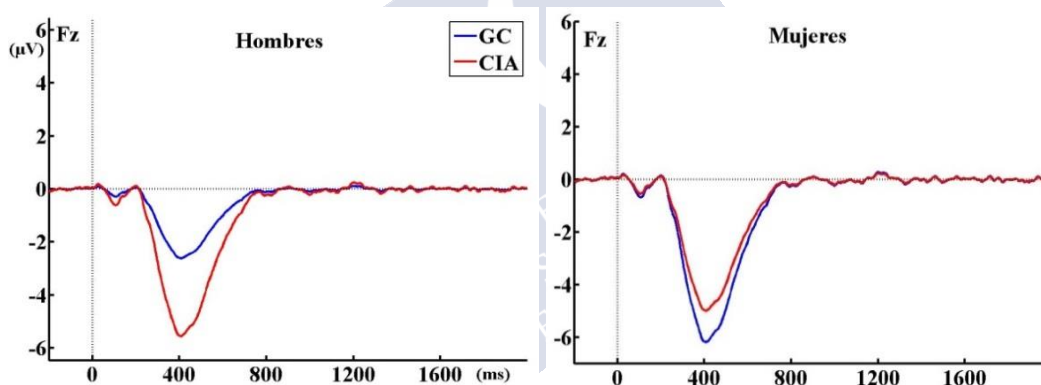


Figura 11. Trazados correspondientes al componente FT03 (FN400r) en el electrodo de máxima amplitud negativa (Fz) comparando sexos y grupos

En la región parietooccipital (PO3, POz, PO4), los resultados sí mostraron el efecto viejo/nuevo asociado al recuerdo, al evidenciarse un efecto principal de Condición [$F(1,66) = 11.46$; $p = 0.001$; $\eta_p^2 = 0.15$] (PV = 5.47, PN = 4.03 μV). También se mostraron interacciones significativas de Grupo x Sexo [$F(1,66) = 4.7$; $p = 0.034$, $\eta_p^2 = 0.07$] y de Condición x Sexo [$F(1,66) = 7.73$; $p = 0.007$, $\eta_p^2 = 0.11$]. Con respecto a la interacción de Grupo x Sexo, los contrastes *post-hoc* pusieron de manifiesto diferencias entre grupos en las mujeres ($p = 0.011$), en las que el grupo CIA (7.38 μV) mostró una mayor amplitud que el GC (3.04 μV), mientras que los hombres no presentaron estas diferencias (ver Figura 12). Con respecto a la interacción de Condición x Sexo, los contrastes *post-hoc* revelaron diferencias entre

condiciones en las mujeres, mostrando un efecto viejo/nuevo significativo ($p < 0.001$) mientras que en los hombres no se manifestó ese efecto.

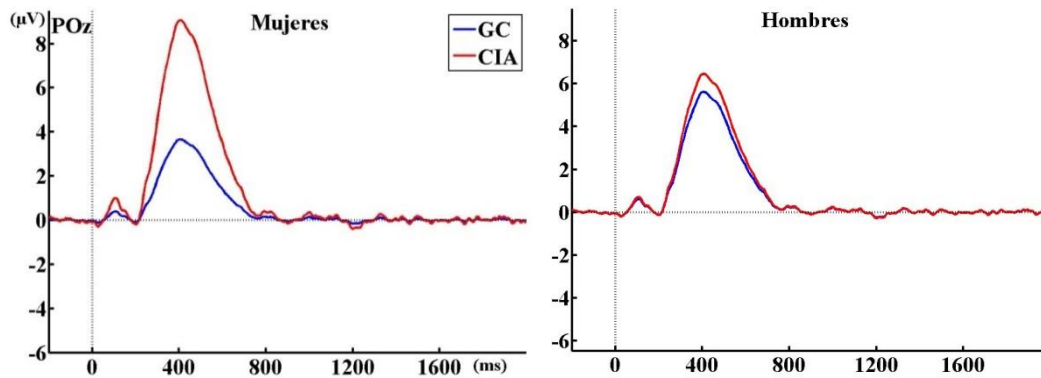


Figura 12. Trazados correspondientes al FT03 (LPCr) en el electrodo de máxima amplitud positiva (POz) a los 404 ms comparando sexos y grupos

5.2.3.2. Seguimiento

Como se indicó en el apartado 5.1.5.2, en el seguimiento se analizaron únicamente aquellos factores que hubiesen presentado algún efecto relacionado con el grupo de consumo en la primera evaluación, situación que sólo se dio para el caso de los factores FT02 y FT03.

LPN

Se analizó el factor 2 (FT02) en la región parietal (P3, Pz, P4) en el intervalo 764-864 ms para ver la evolución del LPN dos años después. Los resultados mostraron un efecto principal del factor Condición [$F(1,30) = 8.00$; $p = 0.008$, $\eta_p^2 = 0.21$], la condición PN ($-2.79 \mu V$) mostró mayor amplitud que la PV ($-1 \mu V$); y un efecto principal del factor Evaluación [$F(1,30) = 7.00$; $p = 0.013$, $\eta_p^2 = 0.19$], con mayor amplitud en la 1ª evaluación ($-3.15 \mu V$) que en la 2ª ($-0.64 \mu V$). También se observó una tendencia en la interacción de Condición x Grupo [$F(1,30) = 3.95$; $p = 0.056$, $\eta_p^2 = 0.12$], los contrastes *post-hoc* pusieron de manifiesto el efecto viejo/nuevo en el GC ($p < 0.001$; PN = -2.76 vs. PV = 0.29), pero no en el grupo CIA (ver Figura 13 en la página siguiente).

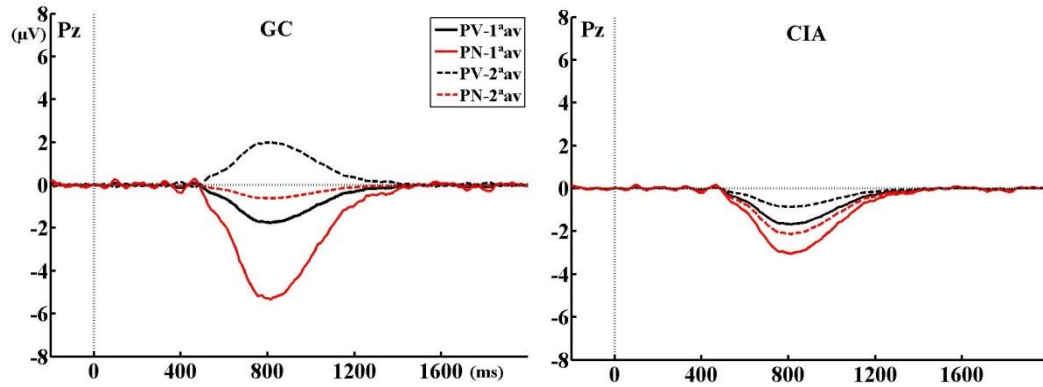


Figura 13. Trazados correspondientes al factor FT02 (LPN) en el electrodo de máxima amplitud negativa (Pz) comparando los grupos, teniendo en cuenta las condiciones y las evaluaciones

FN400ry LPCr

En la región frontal (FN400r) se presentó una tendencia de la interacción de Sexo x Grupo [$F(1,28) = 4.00$; $p = 0.055$, $\eta_p^2 = 0.13$], los contrastes *post-hoc* mostraron diferencias significativas entre grupos en los hombres ($p = 0.041$) siendo de mayor amplitud en los CIA (-5.81 μV) que en el GC (-2.13 μV) (ver Figura 14); en las mujeres, no hubo diferencias entre los grupos. No se evidenciaron efectos ni interacciones del factor Evaluación.

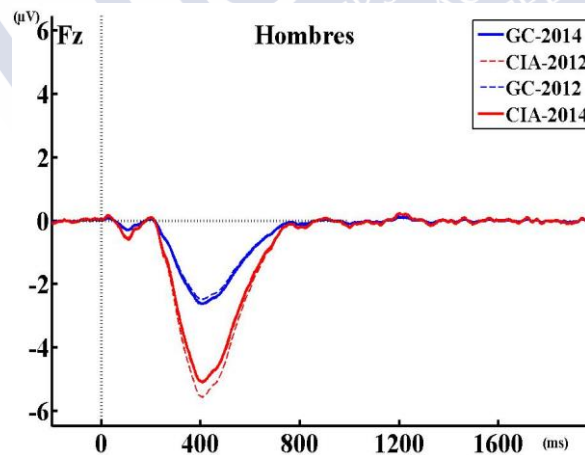


Figura 14. Trazados correspondientes al factor FT02 (FN400r) en el electrodo de máxima amplitud negativa (Fz) comparando los hombres en función del grupo y las evaluaciones

En la región parietooccipital se observó un efecto principal del factor Condición [$F(1,28) = 13.43$; $p = 0.001$; $\eta_p^2 = 0.32$], el efecto viejo/nuevo (PV = 5.97 μV , PN = 4.44 μV). No se observaron más efectos principales ni interacciones significativas con los factores Grupo, Sexo, Condición y/o Evaluación.

5.2.3.3. Correlación entre variables de consumo de alcohol y variables de PEs

En relación a los análisis de correlación no se mostraron diferencias significativas entre las VIs y la amplitud de los componentes de interés, LPN, FN400_r y LPC_r

5.2.3.4. Resultados conductuales

En ambas evaluaciones se observó un efecto principal del factor Condición [$F(2,60) = 117.78$; $p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.78$], donde como era de esperar, se observó un mayor porcentaje de aciertos para las PV (93.22%) que para las PN (70.06%). También se reveló un efecto principal del factor Evaluación [$F(1,30) = 23.79$; $p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.44$], con menor porcentaje de aciertos totales en la 1ª evaluación (79.07%) en comparación a la 2ª evaluación (84.21%). Sin embargo, no se observaron efectos principales del factor Grupo ni tampoco interacciones significativas con éste.

A continuación se presentan los porcentajes de aciertos teniendo en cuenta los grupos de consumo, las condiciones y las dos evaluaciones (Tabla 11).

Tabla 11. Ejecución conductual en la tarea de memoria lingüística

	1ª Evaluación		2ª Evaluación	
	GC	Grupo CIA	GC	Grupo CIA
Total aciertos (%)	79.17 (± 11.26)	78.98 (± 6.95)	84.52 (± 11.05)	83.9 (± 9.48)
PV ¹	91.96 (± 7.83)	91.29 (± 5.95)	94.7 (± 7.26)	94.89 (± 4.69)
PN ²	66.37 (± 16.68)	66.67 (± 12.04)	74.31 (± 16.54)	72.92 (± 15.34)

¹ Palabras Viejas

² Palabras Nuevas

5.3. DISCUSIÓN

En el estudio presente se han evaluado los procesos de codificación (FN400c y LPCc) y recuperación (FN400r, LPCr, LPN y EF) en memoria de pares de palabras. Los resultados evidenciaron que los jóvenes universitarios con un patrón CIA, a pesar de no mostrar diferencias conductuales, presentaron algunas anomalías electrofisiológicas en los componentes FN400c durante el proceso de codificación y en los componentes FN400r, LPCr y LPN durante el proceso de recuperación de pares de palabras en comparación a sus

controles. Así mismo, los resultados también evidenciaron diferencias entre sexos en algunos de los componentes (FN400r y LPCr) en función del patrón consumo durante el proceso de recuperación de pares de palabras.

Por último, tras dos años de mantenimiento del patrón se observó la persistencia de algunas anomalías en el proceso de codificación, FN400c, y de recuperación, FN400r y LPN. Las demás anomalías observadas durante la primera evaluación no se vieron confirmadas dos años después. Cabe tener en cuenta que estos resultados deben ser tomados con cautela debido al número reducido de participantes en la segunda evaluación.

5.3.1. Codificación en memoria: FN400c y LPCc

Los resultados de la fase de aprendizaje mostraron, en la 1ª evaluación (18 años), en el grupo CIA el esperado efecto viejo/nuevo en el componente FN400c, es decir, se presentó mayor amplitud ante los pares nuevos de palabras que ante los viejos, pero este efecto no se apreció en el GC; además ante las palabras nuevas los CIA presentaron mayor amplitud que el GC. En la 2ª evaluación, dos años después, con una muestra más reducida, el patrón de resultados fue el inverso, el GC mostró un efecto viejo/nuevo frontal, con diferencias significativas entre condiciones, mientras que en el grupo CIA no se observaron diferencias entre la codificación exitosa de pares nuevos y viejos. En relación a la comparativa entre las dos evaluaciones, la amplitud global de FN400c, independientemente del tipo de estímulo y del grupo, fue menor en la 2ª evaluación con respecto a la 1ª. No obstante, la interacción con el factor Grupo puso de manifiesto que el cambio con el tiempo fue diferente en los dos grupos. Mientras en el GC se produjo una reducción, en la 2ª evaluación respecto de la primera, en la amplitud de la FN400c ante los pares de palabras viejos, en el grupo CIA lo que se produjo fue una reducción del componente ante los pares nuevos.

En cuanto al componente LPCc se observó el esperado efecto viejo/nuevo global, independientemente del grupo, con mayor amplitud ante los pares de palabras viejos que nuevos. Este componente no presentó ningún efecto asociado al grupo de consumo en la primera evaluación; en la segunda, como se indicó en el apdo. 5.1.5.1. del Método, no se analizó por no haber presentado diferencias entre grupos en la evaluación inicial.

La TML permitió evaluar la codificación en función del carácter viejo (previamente estudiado) y nuevo (presentado por vez primera), es decir el efecto viejo/nuevo de pares de palabras memorizados intencionalmente. Como se expuso en el capítulo de introducción, los

dos componentes típicamente estudiados con este paradigma son el FN400c, con mayor amplitud negativa ante los ítems nuevos y el LPCc que muestra mayor amplitud ante los ítems viejos (para una revisión véase Friedman y Johnson, 2000). Estos componentes inicialmente descritos en el proceso de recuperación, también han sido observados durante el proceso de codificación en memoria (Griffin et al., 2013). En el presente estudio se evidenciaron ambos componentes, al igual que en el trabajo de Griffin et al. (2013).

En relación al componente FN400c, en la 1ª evaluación se observó un efecto viejo/nuevo en el grupo CIA con diferencias significativas entre condiciones que no se apreció en el GC. Puede que la mayor amplitud de los CIA ante los pares nuevos de palabras diese lugar a ese efecto, pero no podemos decir que la mayor amplitud ante esta condición sea una actividad anómala, pues lo esperable sería encontrar un efecto viejo/nuevo en jóvenes de 18 años. Sin embargo, hay una inesperada ausencia de tal efecto en el GC, donde sí se parece apreciarse mayor amplitud antes los pares nuevos de palabras vs. viejos pero no llega a haber diferencias significativas.

Dos años más tarde, en el seguimiento de una parte de la muestra, en el grupo CIA se observó una marcada reducción de amplitud ante los pares de nuevas palabras con respecto a la 1ª evaluación, lo que previno el efecto viejo/nuevo en este grupo. En cambio, en el GC sí se presentó el efecto viejo/nuevo, principalmente por una marcada reducción de la amplitud ante los pares viejos de palabras con respecto a la 1ª evaluación. Parece que en esta pequeña muestra, tras dos años de mantenimiento del patrón, el grupo CIA presentó una falta de diferenciación electrofisiológica durante la codificación exitosa de pares de palabras viejas vs. nuevas. Esta falta de diferenciación a nivel electrofisiológico podría evidenciar el requerimiento de un esfuerzo cognitivo similar ante estas dos condiciones, pares nuevos y viejos, en comparación a sus pares controles, o bien una menor capacidad para distribuir los recursos cognitivos entre condiciones durante el proceso de codificación. Estos resultados deben ser considerados con cautela, pues la reducción del tamaño muestral en el seguimiento hace que estos hallazgos se deban tomar sólo como indicativos de un posible tendencia.

Con respecto al componente LPCc aunque sí presentó el esperado efecto viejo/nuevo, con mayor amplitud ante los pares viejos que los nuevos, no presentó diferencias significativas entre grupos ni entre los ítems viejos y nuevos. A la luz de los resultados, parece que este componente, relacionado con la fuerza de la huella en memoria, no se vio afectado por el patrón de consumo.

5.3.2. Recuperación en memoria: FN400r y LPCr

En la fase de recuperación, se identificaron, en primer lugar, los componentes y FN400r y LPCr.

En cuanto al componente FN400r no se observó el esperado efecto viejo/nuevo, aunque sí mayor amplitud global, independientemente del tipo de ítem, en los hombres CIA en comparación a sus pares controles. Por su parte, los hombres del GC mostraron menor amplitud que las mujeres de su mismo grupo y que los hombres del grupo CIA. Dos años más tarde, en el seguimiento, los hombres CIA siguieron manifestando la misma tendencia que en la 1ª evaluación, es decir, mayor amplitud global en FN400 que los hombres del GC (aunque en una muestra más reducida, al límite de la significación, ($p = .055$), sin diferencias ya con las mujeres de su grupo.

En relación al componente LPCr, el esperado efecto viejo/nuevo se observó solamente en las mujeres; en ellas, además, la LPCr (globalmente, con independencia del tipo de ítem) fue mayor en las CIA que en el GC. En cambio, los hombres no manifestaron ni diferencias en el proceso de recuperación en función del tipo de ítem, ni diferencias entre grupos. En el seguimiento, en cambio, no se mantuvo esa diferencia asociada al sexo, y el efecto viejo/nuevo se apreció globalmente en la muestra, sin interacción con los factores sexo o grupo de consumo.

Cabe comentar que aunque nuestros resultados no mostraron diferencias conductuales significativas entre grupos en cuanto al porcentaje de aciertos, sí se apreciaron en relación al momento de la evaluación. En la 2ª evaluación se observó un aumento significativo del porcentaje de aciertos con respecto a la 1ª evaluación, que puede ser debido a una familiaridad con la tarea en este segundo momento, a pesar de un intervalo temporal de dos años, ya que los pares de palabras fueron los mismos en las dos evaluaciones.

Retomamos aquí el estudio de Smith, De Blasio et al. (2017), en el que tras una presentación seriada de las dos listas de palabras de la fase de recuerdo y una veintena de palabras nuevas, los participantes debían responder identificando las palabras de la lista A frente a las demás. Estos autores identificaron un componente N340 (correspondiente a FN400r) que mostró el efecto viejo/nuevo esperado en las mujeres, con mayor amplitud ante las palabras nuevas que viejas, en cambio, los hombres mostraron el patrón opuesto. Sin embargo, no encontraron diferencias en el componente en función del grupo de consumo. Nuestros resultados, por su parte, mostraron mayor amplitud global de FN400r,

independientemente del tipo de ítem, en los hombres CIA en comparación a sus controles, y también en las mujeres controles respecto de los hombres del mismo grupo. Por otra parte, Smith y De Blasio también informaron del efecto viejo/nuevo parietal esperado en el componente que denominaron P540 (correspondiente a LPCr); también encontraron que este componente (globalmente, para el conjunto de los ítems) era mayor en el grupo CIA que en el GC, y mayor en mujeres que en varones. No obstante, no encontraron interacciones entre el tipo de ítem (viejo o nuevo) y el grupo, de modo que las diferencias CIA/GC fueron globales, pero no específicamente asociadas al recuerdo de uno u otro tipo de palabras (viejas o nuevas). En el presente estudio, en cambio, se manifestaron una serie de interacciones (Grupo x Sexo y Sexo x Condición) que determinaron que la mayor amplitud de LPCr (global, para ítems viejos y nuevos) en los CIA se observase sólo en las mujeres (no en los hombres), siendo justamente en ellas en las que este componente presentó el esperado efecto viejo/nuevo.

En el presente estudio, la TML presentaba en la fase de recuerdo una clave (una de las palabras del par) para la recuperación la palabra asociada, en cambio, Smith, De Blasio et al. (2017) evaluaron el reconocimiento de palabras, por lo que podría ser previsible que los resultados varíen en cuanto a los componentes involucrados en el proceso. Por otra parte, las características de las muestras de ambos estudios fueron similares en edad, aunque Smith tuvo en cuenta un rango más amplio para realizar su estudio transversal (18-21 años), en cambio, en el presente estudio se evaluó a los participantes en ese mismo rango de edad pero en dos momentos temporales distintos, para analizar las consecuencias del mantenimiento de un patrón CIA. Por otra parte el criterio de consumo para un episodio CIA en el trabajo de Smith, De Blasio et al. (2017) fue inferior al nuestro (40 g vs. 60 g en una ocasión) por lo que el nivel de afectación en el proceso de recuperación podría ser diferente al observado en nuestros resultados.

En nuestro estudio, en el que los dos componentes, FN400r y LPCr se identificaron en la misma latencia (como las fases positiva y negativa del mismo factor), se apreciaron diferencias entre grupos, con una topografía diferente en función del sexo. Los hombres CIA presentaron mayor amplitud que sus controles en el componente frontal (FN400r) y las mujeres, por su parte, mayor amplitud en el componente parietooccipital (LPCr).

El componente FN400r ha sido habitualmente caracterizado como un índice de la familiaridad, proceso por el cual un ítem puede ser reconocido en ausencia de la recuperación

de detalles específicos de la experiencia de aprendizaje. Este componente ha sido frecuentemente estudiado en tareas que requieren juicios de reconocimiento (viejos vs. nuevos), pero en tareas de recuperación, como en la presente, las palabras recuperadas con éxito, tanto viejas como nuevas, tienen una familiaridad para el participante, pues previamente a la recuperación del contexto (la otra palabra del par) existiría un reconocimiento (para una revisión véase Friedman y Jhonson, 2000). La mayor amplitud global de la FN400r en los hombres CIA que en los hombres del GC podría estar indicando un mayor esfuerzo en el reconocimiento de las palabras, tanto viejas como nuevas, para la posterior recuperación del contexto.

En cuanto al componente LPCr, caracterizado como índice de recuperación, implicaría la recuperación del contexto de aprendizaje. Su amplitud se ve modulada por varios factores que llevan a relacionarlo con la recuperación exitosa de información (para una revisión véase Friedman y Jhonson, 2000). La mayor amplitud global de este componente, independientemente del tipo de ítem, en las mujeres del grupo CIA que en las mujeres del GC podría estar indicando un mayor procesamiento para la recuperación del contexto de aprendizaje, es decir de la palabra asociada, tanto si la palabra es nueva (vista una vez) como vieja (vista más de una vez).

Otras diferencias asociadas al sexo que evidenciaron los resultados, fueron mayores amplitudes ante el componente FN400r por parte de las mujeres controles que de los hombres de su mismo grupo. Esto parece indicar que el GC presentó un patrón de activación diferente al mostrado por el grupo CIA ante el componente FN400r. Además, las mujeres en general mostraron en el componente LPCr un efecto viejo/nuevo que no se reveló en los hombres.

La literatura en relación al CIA ha informado de diferencias entre hombres y mujeres en relación a consecuencias sociales, físicas, neurocognitivas y comportamentales del patrón CIA (Wilsnack, Wilsnack, Gmel y Kantor, 2018), convirtiéndose ésta en una variable de interés a analizar. Los estudios neurocognitivos que han evaluado diferentes procesos cognitivos en CIA mediante diferentes técnicas, y que han encontrado interacciones entre las variables grupo y sexo han informado de resultados inconsistentes. Algunos informan de mayor afectación en los hombres CIA (Hartley, Elsabagh y File, 2004; Smith et al., 2015; Parada et al., 2012; Petit et al., 2013) otros evidencian mayor afectación por parte de las mujeres CIA (García-Moreno, Expósito, Sanhueza y Gil, 2009; Nederkoorn, Baltus, Guerrieri y Wiers, 2009; Salas-Gomez et al., 2016; Scaife y Duka, 2009; Smith et al., 2016; Townshend

y Duka, 2005; Weisserborn y Duka, 2003), y aún otros, la amplia mayoría, no encuentra diferencias o éstas no fueron analizadas.

En este sentido, los estudios que han informado, mediante diferentes técnicas, de patrones de afectación cerebral diferentes entre hombres y mujeres ante un consumo intensivo de alcohol (Hartley et al., 2004; Kvamme et al., 2016; Squeglia et al., 2011; Squeglia, Sorg et al., 2012; Squeglia, Spadoni, Infante, Myers y Tapert, 2009) han sugerido que estas diferencias pueden estar relacionadas con las distintas trayectorias madurativas de los cerebros, con una sensibilidad diferencial a los efectos neurotóxicos del alcohol o con factores de riesgo endofenotípicos diferentes entre hombres y mujeres (Kvamme et al., 2016).

Siguiendo esta línea, las diferencias de sexo encontradas durante el proceso de recuperación podrían ser debidas a un patrón de activación diferente de las redes neurales implicadas en este proceso. Las diferencias entre hombres y mujeres CIA se dan en un rango de latencia similar pero con una distribución topográfica diferente. Los hombres CIA manifestaron mayor amplitud frontal (FN400r), que se mantuvo dos años más tarde en forma de tendencia, y las mujeres CIA mayor amplitud parietal (LPCr), durante el proceso de recuperación exitosa de palabras en comparación a sus controles. Parece que durante este proceso de recuperación se activa una red frontoparietal que tendría un patrón de activación diferente para los hombres y mujeres CIA en comparación a sus controles. No podemos asegurar que esto se deba únicamente a una sensibilidad diferencial por parte de hombres y mujeres a los efectos neurotóxicos del alcohol. Más bien, en la línea con los estudios de Kvamme et al. (2016) y de Nixon, Prather y Lewis (2014), una conjunción de factores podrían estar influyendo: diferentes trayectorias y ritmos neuromadurativas (Lenroot y Giedd, 2010), factores de riesgo diferentes previos al consumo, factores de tipo ambiental y social que influyen de forma diferencial en hombres y mujeres, distintas respuestas fisiológicas al alcohol (Petit et al., 2013) que podrían dar lugar a una sensibilidad diferencial a los efectos neurotóxicos del alcohol (Alfonso Loeches, Pascual y Guerri, 2013), y que tendría una influencia diferencial a largo plazo.

5.3.3. Recuperación en memoria: LPN

Los resultados del presente estudio mostraron, en la primera evaluación, un efecto viejo/nuevo global en el componente LPN que, al contrario de lo previsto, se caracterizó por presentar mayor amplitud ante los pares de palabras nuevos (vistos una vez) que viejos (vistos

más de una vez). No obstante, la interacción Condición x Grupo evidenció este efecto viejo/nuevo en el GC, mientras que el grupo CIA no presentó diferencias entre condiciones. Dos años después, en el seguimiento, se observó una disminución de la amplitud global de LPN con respecto a la 1ª evaluación. Por su parte, el GC siguió presentando una tendencia del efecto viejo/nuevo mostrado en la 1ª evaluación, mientras que el grupo CIA mantuvo la ausencia de diferencias entre condiciones.

El componente LPN se caracteriza por ser una onda negativa de latencia tardía con una topografía posterior. Se considera que refleja la valoración y evaluación de la información para ayudar en la toma de decisiones, especialmente ante juicios de reconocimiento difíciles (para una revisión véase Mecklinger et al., 2016). Parece que es modulada por la cantidad y calidad de los detalles que se codifican en memoria (Mecklinger et al., 2016), así como por la complejidad estimular y la dificultad que entraña la tarea a realizar (Sommer, Vita y De Pascalis, 2018). La literatura habitualmente ha informado de una mayor negatividad de LPN ante los ítems viejos que antes los nuevos, vistos por primera vez (Mecklinger et al., 2016).

En la investigación sobre CIA no se ha estudiado específicamente este componente. El trabajo más cercano en cuanto al proceso evaluado y técnica utilizada es el de Smith, De Blasio et al. (2017), pero en ese estudio no se informó de una negatividad posterior en ese rango de latencia durante el proceso de recuperación.

Los resultados del presente estudio parecen señalar un patrón contrario a lo indicado por la literatura sobre el componente LPN, pues nuestros resultados mostraron una mayor amplitud ante los ítems nuevos que los viejos. Cabe señalar que los ítems llamados “nuevos” en nuestro estudio ya fueron vistos (una vez) durante la fase de aprendizaje, por lo que no eran estrictamente nuevos, como lo eran en los estudios de Sommer et al. (2018) y Mecklinger et al. (2016), si no que fueron codificados de forma menos sólida que los viejos. En este sentido, la LPN de mayor amplitud ante los estímulos menos consolidados (nuevos) en el GC, podría indicar que éstos requirieron de un mayor procesamiento para la recuperación del contexto (la 2ª palabra del par); en cambio, en el grupo CIA no se manifestó una diferencia electrofisiológica entre los dos tipos de ítems, mostrando un procesamiento para la recuperación del contexto similar ante los dos tipos de estímulos.

En el seguimiento, realizado dos años más tarde a una parte de la muestra, los resultados mostraron la misma tendencia en el GC, con mayor amplitud de la LPN ante los estímulos menos consolidados (nuevos) que viejos, y el grupo CIA siguió sin mostrar diferencias entre

ellos. Por otra parte, se apreció una diferencia significativa de LPN en función del momento de la evaluación, mostrando menor amplitud en la 2ª evaluación que en la 1ª, pero sin presentar interacción con el factor grupo. Por lo tanto no parece que en esta pequeña muestra de participantes el mantenimiento prolongado del patrón CIA incrementa las diferencias con el GC. Con respecto a la disminución global de la amplitud de LPN, no es posible saber si podría ser debido a cambios relacionados con la maduración o al hecho de utilizar en las dos evaluaciones los mismos estímulos. Se podría pensar que dos años es un período suficientemente prolongado entre evaluaciones como para prevenir el recuerdo, pero lo cierto es que los participantes al volver a ver los estímulos en la 2ª evaluación indicaban el reconocimiento de algunos de los pares de ítems.

5.3.4. Recuperación en memoria: EF

Los resultados en cuanto al componente EF no mostraron diferencias significativas en los PEs relacionados con el tipo de ítem recuperado (palabras viejas o nuevas), por lo que no se reveló el esperado efecto viejo/nuevo. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos de consumo ni interacciones con los factores de interés.

Tal y como se indicó en la introducción los trabajos que han analizado el EF tanto en tareas de recuerdo asociativo como de reconocimiento asociativo, usando pares de palabras, han obtenido resultados contradictorios. Los resultados de estos estudios evidenciaron que en ambos tipos tareas, de recuerdo asociativo (Rugg et al., 1996) y reconocimiento asociativo (Donaldson y Rugg, 1998), se producía un efecto parietal viejo/nuevo o LPC, pero sólo en la tarea de reconocimiento se observó un efecto frontal, evidenciando correlatos electrofisiológicos diferentes para ambos procesos. En cambio, en un estudio posterior, Donaldson y Rugg, (1999) encontraron que en ambos tipos de tareas, de recuerdo y de reconocimiento asociativo, se producían tanto el efecto parietal como el frontal, concluyendo que el recuerdo asociativo presenta los mismos correlatos neurales que el reconocimiento asociativo.

En el presente estudio se esperaba encontrar un efecto viejo/nuevo frontal tardío, evidenciando diferencias electrofisiológicas en función de la palabra recuperada (vieja vs. nueva). Nuestros resultados mostraron un componente LPC, tal y como se expuso anteriormente, pero no se evidenció ningún efecto frontal en latencias tardías. En este sentido nuestros resultados apoyarían la literatura que sugiere la posible existencia de diferentes

correlatos neurales en recuerdo y reconocimiento asociativo de pares de palabras. Cabe tener en cuenta que la TML es una prueba de recuerdo con claves, por lo que no podemos saber si el EF se podría evidenciar en una tarea de reconocimiento asociativo de características similares.





6. DISCUSIÓN GENERAL

En este trabajo se evaluó mediante la técnica de los PEs cómo podría afectar el patrón CIA al proceso de memoria declarativa episódica, y cómo este proceso se ve afectado dos años después, tras una trayectoria estable de consumo. Es por tanto, el primer estudio en analizar la actividad eléctrica cerebral en jóvenes CIA durante la realización de tareas de memoria episódica (tarea de memoria pares caras-nombres, TMCN, y tarea de memoria lingüística con pares de palabras, TML), que incluye una evaluación longitudinal.

La técnica de los PEs con su alta resolución temporal permitió analizar de forma independiente los procesos de codificación y recuperación en memoria. Hasta el momento, la mayoría de los estudios en torno al CIA y la memoria declarativa han provenido del ámbito neuropsicológico, constantando en varios de ellos un bajo rendimiento en el grupo de jóvenes bebedores (Carbia, Cadaveira, Caamaño-Isorna et al., 2017b; Gacía-Moreno et al., 2008; Mota et al., 2013; Parada et al., 2011b). Sin embargo estos trabajos no permitían diferenciar claramente si estaban comprometidos procesos de codificación o de recuperación. Los escasos estudios mediante neuroimagen funcional también se centraron, principalmente, en la fase de codificación (Schweinsburg et al., 2010, 2011). En lo que se refiere a estudios mediante PEs, cabe destacar el trabajo de Smith, De Blasio et al. (2017), el único estudio que se ha centrado en este proceso, de forma transversal, que se ha discutido en apartados anteriores.

A continuación se realizará una discusión general vertebrada en los objetivos específicos principales planteados en el capítulo 2. En esta discusión se pretende poner en común los resultados del presente trabajo con las investigaciones que se centraron en el proceso de memoria declarativa episódica, no sólo mediante la técnica de los PEs, si no también poniéndolos en relación con las demás aproximaciones.

Objetivo 1. Determinar la influencia del patrón CIA en el proceso de codificación en memoria episódica en los estudiantes universitarios.

En este trabajo se ha estudiado el proceso de codificación analizando el efecto Dm (mayor amplitud de los PEs ante los ítems codificados correctamente que ante aquellos subsecuentemente olvidados) con la TMCN (Estudio I) y el efecto viejo/nuevo en los componentes LPCc (mayor amplitud ante los ítems viejos que ante los vistos por primera vez) y FN400c (mayor amplitud ante los ítems nuevos que ante aquellos memorizados con anterioridad) con la TML (Estudio II). Estas dos perspectivas permiten dar una visión más completa de lo que puede estar ocurriendo en este proceso cuando los sujetos codifican información que requiere establecer una relación entre ítems (pares cara-nombre, pares de palabras).

En cuanto al efecto Dm (Estudio I), los CIA con una trayectoria estable de consumo, de al menos dos años, manifestaron una actividad eléctrica cerebral similar durante la codificación de pares caras-nombres posteriormente recordados vs. posteriormente olvidados en la fase de recuerdo. Por lo tanto, los consumidores intensivos presentaron una falta de diferenciación electrofisiológica entre la codificación exitosa y fallida que, sin embargo, sí manifestaron sus pares controles.

Por su parte, los resultados en cuanto al componente LPCc, en el Estudio II, aunque sí presentó el esperado efecto viejo/nuevo, con mayor amplitud ante los pares viejos que los nuevos, no evidenció diferencias significativas entre grupos ni entre los ítems viejos y nuevos. Por ello parece que este componente, relacionado con la fuerza de la huella en memoria, no se vio afectado por el patrón de consumo. Por este motivo no se analizó en el seguimiento.

En relación al componente FN400c, los resultados mostraron un patrón de anomalías diferente en función de la evaluación. En la primera evaluación se detectó el esperado efecto viejo/nuevo en los CIA, con diferencias significativas entre condiciones (mayor amplitud negativa ante los pares nuevos vs. viejos). Sin embargo, hubo una inesperada ausencia de este efecto en el GC, pues la diferencia de amplitud del componente ante los pares nuevos vs. viejos no alcanzó significación estadística. Dos años después, los CIA siguieron mostrando diferencias en el patrón de respuesta cerebral respecto de los controles durante la codificación de pares de palabras, pero en un sentido diferente, pues en esa evaluación el efecto viejo/nuevo se manifestó en el GC pero no en el grupo CIA.

Parece que los CIA de esta pequeña muestra de participantes con una trayectoria consolidada de consumo, de al menos dos años, presentaron una falta de diferenciación electrofisiológica entre condiciones (pares de palabras nuevos vs. viejos) en comparación a sus pares controles, un resultado parecido al encontrado en relación al efecto Dm.

Tomados en conjunto, estos dos efectos evidenciaron que los CIA con una trayectoria de consumo de dos años presentaron unas anomalías electrofisiológicas en una ventana temporal concreta del proceso de codificación, que oscila entre los 300-650 ms en regiones parietooccipitales (ausencia de efecto Dm) y frontales (ausencia de efecto asociado a la familiaridad).

En el estudio de Smith, De Blasio et al. (2017), durante la fase de codificación identificaron un componente P535, similar en latencia al efecto Dm detectado en el trabajo presente. Sin embargo, Smith, De Blasio et al. (2017) no detectaron el efecto Dm esperado (mayor amplitud ante las palabras posteriormente recordadas) ni diferencias asociadas al consumo. Puede que el tipo de tarea utilizada diese lugar a que encontraran este efecto en una latencia más temprana (P185), por lo que no podemos realizar una comparación directa con nuestro estudio.

Los estudios mediante IRMf que evaluaron el proceso de codificación de pares de palabras en jóvenes consumidores intensivos (Schweinsburg et al., 2010, 2011) informaron de mayor actividad hemodinámica en jóvenes CIA, de entre 16-18 años de edad, en regiones frontoparietales durante el aprendizaje de pares nuevos de palabras. Estos autores sugirieron que la mayor activación en este grupo podría obedecer a mecanismos compensatorios, con el objetivo de obtener un rendimiento similar al de sus pares controles.

Volviendo a nuestros resultados, en suma, en la 2ª evaluación, con 20-21 años, nuestros resultados apuntaron hacia la existencia de anomalías en la actividad cerebral durante el proceso de codificación de pares de ítems en regiones parietooccipitales (efecto Dm) y frontales (FN400c) en ausencia de diferencias en la ejecución conductual. Se observó, por lo tanto, en la codificación exitosa y fallida (Dm) y en la codificación de ítems viejos y nuevos (FN400c), una ausencia de la diferenciación electrofisiológica entre condiciones por parte de los CIA que sí se presentó en el grupo control.

En este sentido, se confirma la hipótesis asociada al objetivo 1 que planteaba que los jóvenes universitarios con un patrón CIA presentarían diferencias en los componentes de los

PEs asociados al proceso de codificación en memoria episódica, y esto se apreció en las dos tareas de memoria asociativa empleadas; pares caras-nombres y pares de palabras.

Objetivo 2. Determinar la influencia del patrón CIA en el proceso de recuperación en memoria episódica en los estudiantes universitarios.

En este trabajo se ha evaluado el proceso de recuperación en memoria analizando el efecto viejo/nuevo de los componentes LPCr y EF con la TMCN (Estudio I) y los componentes FN400r, LPCr, LPN y EF con la TML (Estudio II). Cabe comentar que aunque la TMCN no tenía un diseño óptimo para analizar este proceso, tal y como se comentó en el apartado 4.3. de la discusión del Estudio I, se evaluaron los componentes típicos de este proceso para comprobar si existían diferencias en ellos asociadas al consumo.

Los resultados no mostraron diferencias en los componentes LPC y EF de la TMCN (Estudio I) asociados al patrón de consumo. Sin embargo, sí se mostraron anomalías electrofisiológicas en los CIA en algunos de los componentes de la TML (Estudio II), concretamente en el FN400r, LPCr y LPN. Dos años después, algunas de estas anomalías se mantuvieron (FN400r y LPN) y otras no se confirmaron (LPCr).

Los trabajos que han estudiado la recuperación en memoria episódica en jóvenes CIA lo han hecho, principalmente, desde el ámbito neuropsicológico, usando un paradigma de aprendizaje de pares de palabras, relacionadas o no semánticamente (TAVEC o CVLT, RAVLT) o recuerdo de historias, *logical memory subtest*. Estos trabajos han informado de peor rendimiento en este tipo de tareas por parte de los CIA (Carbia, Cadaveira, Caamaño-Isorna et al., 2017b; García-Moreno et al., 2008; Mota et al., 2013; Parada et al., 2011b), que persistía tras dos años de mantenimiento del patrón de consumo (Mota et al., 2013) e incluso seis años después, destacando que el abandono del consumo por un período largo de tiempo puede suponer una cierta recuperación parcial (Carbia, Cadaveira, Caamaño-Isorna et al., 2017b).

En el estudio de Smith, De Blasio et al. (2017) evaluaron el proceso de recuperación, en su caso, reconocimiento. Sus resultados mostraron anomalías electrofisiológicas en el componente P540, homólogo a nuestro LPCr, con mayor amplitud global, independientemente del tipo de ítem reconocido (viejo vs. nuevo), en los sujetos CIA que en el GC. Sin embargo, no informaron de diferencias entre grupos en N340, homóloga a nuestra FN400r.

Nuestros resultados en la 1ª evaluación del proceso de recuperación mostraron, a nivel frontal (FN400r) y parietal (LPCr), en torno a los 400 ms, mayor amplitud global (independientemente del tipo de ítem) en el grupo CIA en comparación al GC. Esta diferencia se manifestó en el componente frontal en los hombres CIA y en el componente parietal en las mujeres CIA en comparación a sus controles, poniendo en evidencia una activación diferencial de la red frontoparietal en función del sexo. Dos años después, en el seguimiento, se mantuvo el efecto frontal en los hombres en forma de tendencia, mientras que en las mujeres no se confirmó el efecto parietal.

Por su parte, el componente LPN, con una topografía parietal de latencia más tardía (sobre los 800 ms) presentó el esperado efecto viejo/nuevo en el GC y una falta de diferenciación electrofisiológica, con similares amplitudes ante los dos tipos de estímulos, en el grupo CIA, que se mantuvo dos años después.

Podría ser que en un primer momento del proceso de recuperación, en latencias más tempranas y en relación a esta red frontoparietal, se estuviese produciendo una compensación en los CIA, un mayor esfuerzo cognitivo en el intento de reconocer (FN400r) y recordar (LPCr) las palabras (viejas o nuevas) presentadas, para alcanzar un rendimiento similar al GC. Siguiendo esta misma línea, varios estudios electrofisiológicos y de neuroimagen parecen corroborar esta hipótesis compensatoria por parte de los CIA en diferentes procesos cognitivos (Campanella et al., 2013; Crego et al., 2012; López-Caneda, 2012, 2013; López-Caneda, Rodríguez Holguín et al., 2014; Lannoy, D'Hondt et al., 2018; J.L. Smith et al., 2015; Schweinsburg et al., 2011;). En una fase más tardía, relacionado con el componente parietal LPN, asociado a la recuperación del contexto (palabras asociadas) y toma de decisiones, los CIA no presentaron diferencias electrofisiológicas entre la recuperación de palabras viejas o nuevas. Puede que el mayor esfuerzo realizado por los CIA en un primer momento (FN400r y LPCr) diese lugar a una reducción del nivel de exigencia posterior (LPN) ante la recuperación de las palabras asociadas, que se plasmaría en esa falta de diferenciación electrofisiológica que, sin embargo, sí se manifestó el GC.

A la luz de los resultados, se confirma parcialmente la hipótesis asociada al objetivo 2, que planteaba que los jóvenes universitarios con un patrón CIA presentarían diferencias en los componentes de los PEs asociados a los procesos de recuperación de memoria episódica.

Objetivo 3. Comprobar si existen diferencias en función del sexo ante los efectos del patrón CIA.

Cabe indicar que los resultados de la fase de recuperación de pares de palabras pusieron de manifiesto una serie de interacciones con el factor sexo. En este sentido, se presentó mayor amplitud a nivel frontal (FN400r) sólo en los hombres CIA y mayor amplitud a nivel parietal (LPC) sólo en las mujeres CIA en comparación a sus pares controles. Sin embargo, en el componente LPN no se presentó esta interacción con el factor sexo. Por lo tanto, parece que se evidenció un patrón de activación diferencial entre hombres y mujeres CIA en la red frontoparietal durante el proceso de recuperación.

La evidencia científica es inconsistente en cuanto al patrón de afectación en función del sexo; en parte puede ser debido al carácter transversal de la mayoría de los estudios o al reducido tamaño muestral utilizado. Aún teniendo en cuenta estos aspectos, la mayoría de los estudios que han encontrado diferencias parecen apuntar hacia una mayor afectación por parte de las mujeres, si bien no existe un consenso claro en la literatura sobre CIA acerca de una mayor vulnerabilidad de las mujeres a los efectos del consumo del alcohol (Nixon et al., 2014). Los estudios que, mediante diferentes técnicas, han encontrado patrones de afectación cerebral diferentes, entre hombres y mujeres ante un consumo intensivo de alcohol (Hartley et al., 2004; Kvamme et al. 2016; Squeglia et al., 2009, 2011, Squeglia, Sorg et al., 2012) han sugerido que estos efectos pueden estar relacionados con diferencias en las trayectorias de neuromaduración, diferencias en cuanto a la sensibilidad neurotóxica entre hombres y mujeres, o debido a factores de riesgo endofenotípicos previos al inicio del CIA que podrían ser distintos en función del sexo (Kvamme et al. 2016).

En el proceso de codificación, de ambas tareas, no se manifestaron diferencias entre hombres y mujeres en relación al grupo de consumo. Sin embargo, durante el proceso de recuperación de la TML (Estudio II) sí se presentó una interacción del factor sexo con el grupo de consumo en algunos de los componentes analizados. Por lo tanto, la hipótesis ligada al tercer objetivo se confirma parcialmente, pues nuestros resultados evidenciaron un patrón de afectación diferente entre hombres y mujeres CIA en algunos de los componentes de los PEs durante el proceso de recuperación de palabras.

Dado el reducido tamaño de la muestra, que no permitió analizar los sexos de forma independiente, este resultado debe ser tomado con cautela. Será necesaria más investigación, especialmente de tipo longitudinal y con mayor tamaño muestral, para indagar sobre la

existencia de un patrón diferencial de afectación entre hombres y mujeres CIA en memoria episódica y en qué medida los factores mencionados previamente pueden contribuir a estas diferencias.

Objetivo 4. Verificar si las posibles anomalías electrofisiológicas en memoria episódica en jóvenes CIA, se mantienen, aumentan o revierten tras dos años de mantenimiento del patrón.

En cuanto a las posibles consecuencias del mantenimiento de una trayectoria CIA, de al menos dos años, se observó la persistencia de algunas anomalías detectadas en la 1ª evaluación, mientras que otras no se vieron confirmadas. Cabe comentar que estos resultados, serían en todo caso un indicio de una tendencia, pues el tamaño reducido de la muestra no permitió considerar los resultados más allá de indicativos. Por otra parte, tampoco fue posible por esta misma razón, analizar las consecuencias del abandono del patrón CIA o la posible emergencia de otras dificultades.

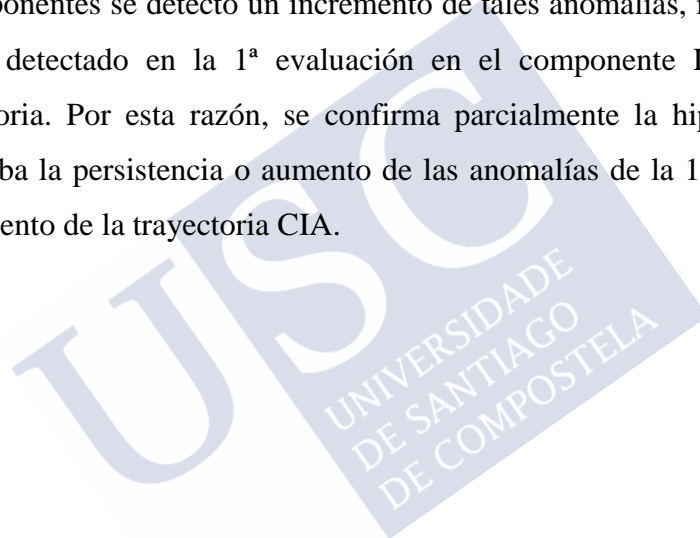
La TMCN (Estudio I) no permitió estudiar la evolución de las anomalías electrofisiológicas detectadas en el efecto Dm, ya que no se disponen de datos de una evaluación a una edad más temprana que permitan saber si las diferencias con el GC ya estaban presentes o si éstas emergieron sólo con la persistencia del patrón de consumo.

Por su parte en la TML (Estudio II) se evidenciaron que algunas de las anomalías detectadas en la 1ª evaluación persistieron tras dos años de mantenimiento del patrón CIA, tanto en el proceso de codificación de pares de palabras (FN400c) como en el proceso de recuperación (FN400r y LPN). Sin embargo, otras anomalías (LPCr) no fueron confirmadas dos años después.

En los últimos años ha aumentado el número de estudios longitudinales que han intentado evaluar las consecuencias neurocognitivas del mantenimiento de un patrón CIA. En general, los resultados de algunos de estos estudios han mostrado que la persistencia de una trayectoria CIA está relacionada con el mantenimiento o la emergencia de algunos déficits en el funcionamiento cognitivo (Carbia, Cadaveira, Caamaño-Isorna et al., 2017b; Carbia, Cadaveira, López-Caneda, 2017; Carbia, Corral et al., 2018; Correias et al., 2016; Hanson et al., 2011; López-Caneda et al., 2012, 2013; Mota et al., 2013), mientras que si cesa el consumo intensivo, algunas alteraciones se pueden frenar o recuperar (Carbia, Cadaveira, Caamaño-Isorna et al., 2017b; López-Caneda, Rodríguez Holguín et al., 2014; Winward et al.,

2014), o bien otros estudios no encuentran diferencias con la persistencia del patrón (Boelema et al., 2015; Carbia, Cadaveira, Caamaño-Isorna et al., 2017a). Concretamente en relación a la memoria episódica, desde el ámbito neuropsicológico, se ha evidenciado que el mantenimiento de un patrón CIA, tras dos e incluso seis años, se asocia con un peor rendimiento (Carbia, Cadaveira, Caamaño-Isorna et al., 2017b; Mota et al., 2013, Nguyen et al., 2016) aunque parecen experimentar una recuperación parcial tras el abandono a largo plazo de este consumo (Carbia, Cadaveira, Caamaño-Isorna et al., 2017b).

Los resultados del presente estudio, apuntaron, como se acaba de decir, a la persistencia de algunas anomalías electrofisiológicas durante el proceso de codificación de pares de palabras (FN400c), así como en el proceso de recuperación (FN400r y LPN). Sin embargo, en ninguno de estos componentes se detectó un incremento de tales anomalías, incluso no se vio confirmado el efecto detectado en la 1ª evaluación en el componente LPCr durante la recuperación de memoria. Por esta razón, se confirma parcialmente la hipótesis ligada al objetivo 4 que planteaba la persistencia o aumento de las anomalías de la 1ª evaluación tras dos años de mantenimiento de la trayectoria CIA.



7. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Los resultados de la presente tesis deben ser interpretados con cautela a la luz de las limitaciones que se describen a continuación.

En primer lugar, debemos considerar una limitación el tamaño muestral de ambos estudios, en particular de la segunda evaluación del Estudio II, que hace que tengamos que tomar con prudencia estos resultados. Esta limitación impidió analizar la posible emergencia de otras anomalías u observar el efecto del abandono del patrón CIA. Por ello, debemos considerar los resultados presentes como indicativos de una posible tendencia a la persistencia de algunas anomalías electrofisiológicas con una trayectoria CIA de dos años. Por otra parte, esta limitación muestral también impidió la evaluación de los sexos de forma independiente en relación a las diferencias encontradas durante el proceso de recuperación, lo cual sería interesante de cara próximos estudios.

En segundo lugar, la tarea de memoria caras-nombres (Estudio I) fue incorporada en una segunda evaluación, y aunque los sujetos tenían una trayectoria de consumo CIA y no CIA consolidada de al menos dos años, no fue posible realizar una evaluación test-retest. Por otro lado, esta tarea fue diseñada principalmente para evaluar el proceso de codificación, de modo que su diseño no permitió analizar el efecto viejo/nuevo en la fase de recuerdo, tal y como se hizo en el proceso de recuperación de la TML.

En tercer lugar, en cuanto al significado funcional de las anomalías electrofisiológicas presentadas por los CIA, tanto en el proceso de codificación como en el de recuperación, no podemos asegurar que éstas se deban a una hiper o hipoactivación neurofisiológica general en los CIA, pues los datos no fueron concluyentes en este sentido. Las anomalías electrofisiológicas detectadas en los diferentes componentes presentaron distintos patrones que no apuntan en una sola dirección. Por ello serán necesarios más estudios para arrojar luz sobre esta cuestión.

Por último, dada la naturaleza de los estudios, no fue posible establecer una relación causal entre el patrón CIA y las anomalías electrofisiológicas evidenciadas en los diferentes

procesos evaluados, pues no podemos asegurar si son el resultado del consumo intensivo de alcohol o un factor de vulnerabilidad previo al inicio del consumo. Para dilucidar tal cuestión serán necesarios estudios que tengan un inicio previo al consumo de alcohol.

Más allá de estas limitaciones, sería interesante tener en cuenta una serie de cuestiones que nos llevarían a posibles estudios futuros o líneas de interés.

En primer lugar, sería necesario llevar a cabo más estudios de réplica, ya que este proceso ha sido escasamente estudiado mediante la técnica de los PEs. Así mismo, sería interesante utilizar otras tareas estandarizadas en población normal que diesen lugar a la evaluación de los componentes de interés.

En segundo lugar un mayor tamaño muestral permitiría incluir grupos con diferentes niveles de consumo, estableciendo un rango de intensidad entre los participantes, que nos llevaría a analizar si el alcohol podría afectar de una manera dosis-dependiente. Además permitiría llevar a cabo estudios test-retest, con más evaluaciones, que darían lugar a unos resultados más robustos que posibilitarían analizar los efectos del cese del consumo intensivo de alcohol, la posible emergencia de otras anomalías o si éstas se mantienen o incrementan.

En tercer lugar, los estudios de tipo longitudinal con más evaluaciones y con un inicio previo al comienzo del consumo de alcohol permitirán saber más sobre las consecuencias del CIA o los factores de riesgo que llevan hacia el inicio de este patrón de consumo.

Cada vez más estudios de este tipo intentan ahondar en esta cuestión con el objetivo de indagar en la existencia de diferencias neurocognitivas previas que puedan servir como predictoras del consumo futuro. Algunos de estos trabajos han evidenciado la existencia de algunas anomalías previas al inicio del consumo de alcohol de tipo neuroestructural (Brumback et al., 2016; Squeglia et al., 2014), funcional (Jones et al., 2016; Squeglia, Pulido et al., 2012; Wetherill et al., 2013) o neuropsicológico (Peeters, Vollebergh, Wiers y Field, 2014; Peeters et al., 2015). Cabe indicar que algunos de estos estudios incluyeron a jóvenes con sintomatología clínica, por lo que sería interesante más trabajos con muestra sana para evitar influencias de variables confusoras y así dilucidar qué características neurocognitivas pueden predecir o contribuir a un consumo de riesgo futuro. No debemos olvidar que esta propuesta lidia con varias barreras que los investigadores deben salvar. Algunas de ellas son los elevados costes económicos que implican realizar varias evaluaciones, la mayor dificultad de acceso a una muestra adolescente o el ingente esfuerzo de realizar un seguimiento a lo

largo de los años que garantice un número muestral suficientemente amplio para salvar el obstáculo de la mortalidad experimental y asegurar unos resultados robustos.

A pesar de todas estas trabas, este tipo de estudios serán los únicos que permitirán conectar de forma más cercana a la investigación neurocognitiva sobre el patrón de CIA con un plano de prevención e intervención, plenamente necesario y a veces olvidado.





8. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo y de la discusión realizada al respecto, se enumeran las siguientes conclusiones:

- 1) Con una historia de consumo de al menos dos años continuados, se observó una ausencia de diferenciación electrofisiológica entre la codificación exitosa y fallida de pares caras-nombre y, también, ausencia de diferenciación entre estímulos viejos y nuevos (pares de palabras) correctamente codificados. La diferenciación en la codificación entre estímulos viejos/nuevos experimentó una evolución diferente en los grupos CIA y control, respecto de una evaluación inicial a los 18 años.
- 2) Durante el proceso de reconocimiento y recuerdo de palabras, los estudiantes universitarios con un patrón CIA presentaron mayor amplitud en componentes de los PEs asociados a la activación de la red frontoparietal, en torno a los 400 ms, que podría indicar un esfuerzo cognitivo/neural compensatorio. La mayor activación en esa latencia podría dar lugar a la disminución de la demanda durante el proceso de recuperación de la palabra asociada al par en una fase posterior.
- 3) Los hombres y mujeres con un consumo intensivo de alcohol presentaron un patrón de activación diferente de la red frontoparietal durante el proceso de recuperación de palabras.
- 4) Algunas de las anomalías en los componentes de los PEs asociados a los procesos de codificación y de recuperación de pares de palabras se mantuvieron tras dos años de persistencia del patrón de consumo; otras no se vieron confirmadas.
- 5) Los estudiantes universitarios, con una historia de consumo CIA de al menos dos años, presentaron anomalías electrofisiológicas en alguno de los componentes de los PEs relacionados con la percepción de rostros.



9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alfonso-Loeches, S., y Guerri, C. (2011). Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 48, 19–47. doi: 10.3109/10408363.2011.580567
- Alfonso-Loeches, S., Pascual-Lucas, M., Blanco, A. M., Sanchez-Vera, I., y Guerri, C. (2010). Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain damage. *The Journal of Neuroscience*, 30, 8285–8295. doi:10.1523/JNEUROSCI.0976-10.2010
- Alfonso-Loeches, S., Pascual, M., Gomez-Pinedo, U., Pascual-Lucas, M., Renau Piqueras, J., y Guerri, C. (2012). Toll-like receptor 4 participates in the myelin disruptions associated with chronic alcohol abuse. *Glia*, 60(6), 948–964. doi: 10.1002/glia.22327
- Alfonso-Loeches, S., Pascual, M., y Guerri, C. (2013). Gender differences in alcohol-induced neurotoxicity and brain damage. *Toxicology* 311, 27–34. doi: 10.1016/j.tox.2013.03.001
- Alfonso-Loeches, S., Urena-Peralta, J., Morillo-Bargues M. J., Gomez-Pinedo, U., y Guerri, C. (2016) Ethanol-induced TLR4/NLRP3 neuroinflammatory response in microglial cells promotes leukocyte infiltration across the BBB. *Neurochemical Research*, 41, 193–209. doi: 10.1007/s11064-015-1760-5
- Ames, S. L., Wong, S. W., Bechara, A., Cappelli, C., Dust, M., Grenard, J. L., y Stacy, A. W. (2014). Neural correlates of a Go/NoGo task with alcohol stimuli in light and heavy young drinkers. *Behavioural Brain Research*, 274, 382–389. doi: 10.1016/j.bbr.2014.08.039
- Amlung, M., Sweet, L. H., Acker, J., Brown, C. L., y MacKillop, J. (2014). Dissociable brain signatures of choice conflict and immediate reward preferences in alcohol use disorders. *Addiction Biology*, 19, 743-753. doi: 10.1111/adb.12017
- Arain, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A., ... Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 449. doi:10.2147/NDT.S39776
- Ayesta, F. J. (2002). Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol. *Adicciones*, 14, 63-78. doi: 10.20882/adicciones.520

- Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., Saunders, J. B., y Monteiro, M. G. (2001). *AUDIT. The Alcohol use disorders identification test. Guidelines for use in primary health care*, 2nd Ed. Geneva: World Health Organization. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67205>
- Bai, C. H., Bridger, E. K., Zimmer, H. D. y Mecklinger, A. (2015). The beneficial effect of testing: an event-related potential study. *Frontiers in Behavioural Neuroscience*, 9, 248. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00248
- Banz, B. C. y Davalos, D. B. (2017). Attentional and neural processing of affective and alcohol-related images in university-attending emerging adults. *Emerging Adulthood*, 6, 213-218. doi: 10.1177/2167696817737933
- Bartholow, B. D., Henry, E. A. y Lust, S. A. (2007). Effects of alcohol sensitivity on P3 event-related potential reactivity to alcohol cues. *Psychology of Addictive Behaviors*, 21, 555–563. doi: 10.1037/0893-164X.21.4.555
- Bartholow B. D, Lust S. A y Tragemer S. L. (2010). Specificity of P3 event-related potential reactivity to alcohol cues in individuals low in alcohol sensitivity. *Psychology of Addictive Behaviors*, 24, 220–228. doi: 10.1037/a0017705
- Becker, H. C., Veatch, L. M. y Diaz-Granados, J. L. (1998). Repeated ethanol withdrawal experience selectively alters sensitivity to different chemoconvulsant drugs in mice. *Psychopharmacology*, 139, 145–153. doi: 10.1007/s002130050699
- Becker J. T , Butters, N., Hermann, A. y D'Angelo, N. (1983). Learning to associate names and faces: impaired acquisition on an ecologically relevant memory task by male alcoholics. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 171, 617–23. doi:10.1097/00005053-198310000-00005
- Becoña, E., Fernández del Río, E., López, A., Míguez, M. C., Castro, J., Nogueiras, L., ... Vázquez, D. (2011). La escala breve de evaluación del Síndrome de Dependencia de la Nicotina (NDSS-S) en fumadores españoles. *Psicothema*, 23, 126-132. Recuperado de <http://www.psicothema.com/psicothema.asp?id=3860>
- Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., y McCarthy, G. (1996). Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8, 551–565. doi:10.1162/jocn.1996.8.6.551
- Blumenfeld, R. S., y Ranganath, C. (2007). Prefrontal cortex and long-term memory encoding: An integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *The Neuroscientist*, 13, 280–291. doi: 10.1177/1073858407299290
- Boelema, S. R., Harakeh, Z., Van Zandvoort, M. J. E., Reijneveld, S. A., Verhulst, F. C., Ormel, J., y Vollebergh, W. A. M. (2015). Adolescent heavy drinking does not affect maturation of basic executive functioning: Longitudinal findings from the TRAILS study. *PLoS One*, 10, 1-15. doi:10.1371/journal.pone.0139186

- Brown S. A., y Tapert, S. F. (2004). Adolescence and the trajectory of alcohol use: Basic to clinical studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 234-244. doi: 10.1196/annals.1308.028
- Brown, S. A, Tapert, S. F, Granholm., E, y Delis D. C. (2000). Neurocognitive functioning of adolescents: Effects of protracted alcohol use. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24, 164-171. doi: 10.1111/j.1530-0277.2000.tb04586.x
- Brumback, T. Y., Worley, M., Nguyen-Louie, T. T., Squeglia, L. M., Jacobus, J., y Tapert, S. F. (2016). Neural predictors of alcohol use and psychopathology symptoms in adolescents. *Development and Psychopathology*, 28, 1209-1216. doi:10.1017/S0954579416000766
- Caldwell, L. C., Schweinsburg, A. D., Nagel, B. J., Barlett, V. C., Brown, S. A., y Tapert, S. F. (2005). Gender and adolescent alcohol use disorders on BOLD (blood oxygen level dependent) response to spatial working memory. *Alcohol and Alcoholism*, 40, 194–200. doi:10.1093/alcalc/agh134
- Campanella, S., Peigneux, P., Petit, G., Lallemand, F., Saeremans, M., Noël, X., ... Verbanck, P. (2013). Increased cortical activity in binge drinkers during working memory task: A preliminary assessment through a functional magnetic resonance imaging study. *PLoS One*, 8, e62260. doi: 10.1371/journal.pone.0062260
- Carbia, C., Cadaveira, F., Caamaño-Isorna, F., Rodríguez Holguín, S., y Corral, M. (2017a). Binge drinking trajectory and decision-making during late adolescence: Gender and developmental differences. *Frontiers in Psychology*, 8, 783. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00783
- Carbia, C., Cadaveira, F., Caamaño-Isorna, F., Rodríguez-Holguín, S., y Corral, M. (2017b). Binge drinking during adolescence and young adulthood is associated with deficits in verbal episodic memory. *PloS one*, 12, e0171393. doi: 10.1371/journal.pone.0171393
- Carbia, C., Cadaveira, F., López-Caneda, E., Caamaño-Isorna, F., Holguín, S. R., Corral, M. (2017). Working memory over a six-year period in young binge drinkers. *Alcohol*, 61, 17-23. doi: 10.1016/j.alcohol.2017.01.013
- Carbia, C., Corral, M., Doallo, S., y Caamaño-Isorna, F. (2018). The dual-process model in young adults who maintain a heavy drinking trajectory into adulthood. *Drug and Alcohol Dependence*, 186, 113-119. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.023
- Carbia, C., López-Caneda, E., Corral, M., Cadaveira, F. (2018). A systematic review of neuropsychological studies involving young binge drinkers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 90, 332-349. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.04.013
- Carrigan, M. A., Uryasev, O., Frye, C. B., Eckman, B. L., Myers, C. R., Hurley, T. D., y Benner, S. A. (2015). Hominids adapted to metabolize ethanol long before human-directed fermentation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112, 458–463. doi:10.1073/pnas.1404167111

- Chassin, L., Pitts, S. C., y Prost, J. (2002). Binge drinking trajectories from adolescence to emerging adulthood in a high-risk sample: Predictors and substance abuse outcomes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70, 67-78. doi: 10.1037//0022-006X.70.1.67
- Chin, V. S., Van Skike, C. E., y Matthews, D. B. (2010). Effects of ethanol on hippocampal function during adolescence: a look at the past and thoughts on the future. *Alcohol*, 44(1), 3–14. doi:10.1016/j.alcohol.2009.10.015
- Cohen-Gilbert, J. E., Nickerson, L. D., Sneider, J. T., Oot, E. N., Seraikas, A. M., Rohan, M. L., y Silveri, M. M. (2017). College binge drinking associated with decreased frontal activation to negative emotional distractors during inhibitory control. *Frontiers in Psychology*, 8, 1650. doi:10.3389/fpsyg.2017.01650
- Correas, A., Cuesta, P., López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., García-Moreno, L. M., Pineda-Pardo, J. A., ... y Maestú, F. (2016). Functional and structural brain connectivity of young binge drinkers: a follow-up study. *Scientific Reports*, 6, 31293. doi: 10.1038/srep31293
- Correas, A., Rodríguez Holguín, S., Cuesta P, López-Caneda E, García-Moreno L. M., Cadaveira, F., y Maestú, F. (2015). Exploratory analysis of power spectrum and functional connectivity during resting state in young binge drinkers: a MEG study. *International Journal of Neural Systems*, 25, 1550008. doi: 10.1142/S0129065715500082
- Courtney, K. E., y Polich, J. (2009). Binge drinking in young adults: Data, definitions, and determinants. *Psychological bulletin*, 135, 142–156. doi:10.1037/a0014414
- Courtney K. E., y Polich, J. (2010). Binge drinking effects on EEG in young adult humans. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7, 2325–36. doi: 10.3390/ijerph7052325
- Crane, N. A., Gorka, S. M., Phan, K. L., y Childs, E. (2018). Amygdala orbitofrontal functional connectivity mediates the relationship between sensation seeking and alcohol use among binge-drinking adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 192, 208-214. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.07.044
- Crego, A., Cadaveira, F., Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., y Rodríguez Holguín, S. (2012). Increased amplitude of P3 event-related potential in young binge drinkers. *Alcohol*, 46, 415-425. doi:10.1016/j.alcohol.2011.10.002
- Crego, A., Rodríguez Holguín, S., Parada, M., Mota, N., Corral, M., y Cadaveira, F. (2009). Binge drinking affects attentional and visual working memory processing in young university students. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, 1870-1879. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.01025.x
- Crego, A., Rodríguez Holguín, S., Parada, M., Mota, N., Corral, M., y Cadaveira, F. (2010). Reduced anterior prefrontal cortex activation in young binge drinkers during a visual

- working memory task. *Drug and Alcohol Dependence*, 109, 45-56. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.11.020
- Crews, F. T., Braun, C. J., Hoplight, B., Switzer, R. C., y Knapp, D. J. (2000). Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24, 1712–1723. doi: 10.1111/j.1530-0277.2000.tb01973.x
- Crews, F. T., Mdzinarishvili, A., Kim, D., He, J., y Nixon, K. (2006). Neurogenesis in adolescent brain is potently inhibited by ethanol. *Neuroscience*, 137, 437–445. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.08.090
- Crews, F. T., Vetreno, R. P., Broadwater, M. A., y Robinson, D. L. (2016). Adolescent alcohol exposure persistently impacts adult neurobiology and behavior. *Pharmacological Reviews*, 68, 1074–1109. doi: 10.1124/pr.115.012138
- Cservenka, A., y Brumback, T. (2017). The burden of binge and heavy drinking on the brain: Effects on adolescent and young adult neural structure and function. *Frontiers in Psychology*, 8, 1111. doi:10.3389/fpsyg.2017.01111
- Cservenka, A., Jones, S. A., y Nagel, B. J. (2015). Reduced cerebellar brain activity during reward processing in adolescent binge drinkers. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 16, 110–120. doi: 10.1016/j.dcn.2015.06.004
- Curran, T. (2000). Brain potentials of recollection and familiarity. *Memory & Cognition*, 28, 923–938. doi: 10.3758/BF03209340
- Curran, T., Debusse, C., Woroch, B., y Hirshman, E. (2006). Combined pharmacological and electrophysiological dissociation of familiarity and recollection. *The Journal of Neuroscience*, 26, 1979–1985. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5370-05.2006
- Czapla, M., Simon, J. J., Friederich, H. C., Herpertz, S. C., Zimmermann, P., y Loeber, S. (2015). Is binge drinking in young adults associated with an alcohol-specific impairment of response inhibition? *European Addiction Research*, 21, 105–113. doi:10.1159/000367939
- Dager, A. D., Jamadar, S., Stevens, M. C., Rosen, R., Jiantonio-Kelly, R. E., Sisante, J. F., ... Fallahi, C. R. (2014). fMRI response during figural memory task performance in college drinkers. *Psychopharmacology*, 231, 167-179. doi: 10.1007/s00213-013-3219-1
- Davis, C. J., y Perea, M. (2005). BuscaPalabras: A program for deriving orthographic and phonological neighborhood statistics and other psycholinguistic indices in Spanish. *Behavior Research Methods*, 37, 665-671. doi: 10.3758/BF03192738
- De Bellis, M. D., Clark, D. B., Beers, S. R., Soloff, P. H., Boring, A. M., Hall, J., ... Keshavan, M. S. (2000). Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 157, 737-744. doi: 10.1176/appi.ajp.157.5.737

- Dien, J. (2010). The ERP PCA Toolkit: An open source program for advanced statistical analysis of event-related potential data. *Journal of Neuroscience Methods*, 187, 138–145. doi: 10.1016/j.jneumeth.2009.12.009
- Dien, J. (2012). Applying principal components analysis to event-related potentials: A tutorial. *Developmental Neuropsychology*, 37, 497–517. doi: 10.1080/87565641.2012.697503
- Doallo, S., Cadaveira, F., Corral, M., Mota, N., López-Caneda, E., y Rodríguez Holguín, S. R. (2014). *PLoS One*, 9, e96380. doi:10.1371/journal.pone.0096380
- Donaldson, D. I., y Rugg, M. D. (1998). Recognition memory for new associations: electrophysiological evidence for the role of recollection. *Neuropsychologia* 36, 377–395. doi: 10.1016/s0028-3932(97)00143-7
- Donaldson, D. I. y Rugg, M. D. (1999). Event-related potential studies of associative recognition and recall: Electrophysiological evidence for context dependent retrieval processes. *Cognitive Brain Research*, 8, 1–16. doi: 10.1016/S0926-6410(98)00051-2
- Duarte, A., Ranganath, C., Winward, L., Hayward, D., y Knight, R.T. (2004). Dissociable neural correlates for familiarity and recollection during the encoding and retrieval of pictures. *Cognitive Brain Research*, 18, 255–272. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2003.10.010
- Dudley, R. (2002). Fermenting fruit and the historical ecology of ethanol ingestion: Is alcoholism in modern humans an evolutionary hangover? *Addiction*, 97, 381–388. doi: 10.1046/j.1360-0443.2002.00002.x
- Duka, T., Gentry, J., Malcolm, R., Ripley, T. L., Borlikova, G., ... Crews, F. T. (2004). Consequences of multiple withdrawals from alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 233–46. doi: 10.1097/01.ALC.0000113780.41701.81
- Ecker, U. K. H., y Zimmer, H. D. (2009). ERP Evidence for flexible adjustment of retrieval orientation and its influence on familiarity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21, 1907–1919. doi: 10.1162/jocn.2009.21135
- Ehlers, C. L., Phillips, E., Finnerman, G., Gilder, D., Lau, P., y Criado, J. (2007). P3 components and adolescent binge drinking in Southwest California Indians. *Neurotoxicology and Teratology*, 29, 153–163. doi: 10.1016/j.ntt.2006.11.013
- Eimer, M. (2011). The face-sensitivity of the N170 component. *Frontiers in human neuroscience*, 5, 119. doi:10.3389/fnhum.2011.00119
- El Ansari, W., Stock C., y Mills C. (2013). Is alcohol consumption associated with poor academic achievement in university students?. *International Journal of Preventive Medicine*, 4, 1175–88. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3843305/>

- Elofson, J., Gongvatana, W., y Carey, K. B. (2013). Alcohol use and cerebral white matter compromise in adolescence. *Addictive Behaviors*, 38, 2295-305. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.03.001
- Farke, W. y Anderson, P. (2007). Binge drinking in Europe. *Adicciones*, 19, 333-339. doi: 10.20882/adicciones.293
- Fein, G., Greenstein, D., Cardenas, V. A., Cuzen, N. L., Fouche, J. P., Ferrett, H.,... Stein, D. J. (2013). Cortical and subcortical volumes in adolescents with alcohol dependence but without substance or psychiatric comorbidities. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 214, 1-8. doi: 10.1016/j.psychres.2013.06.001
- Fleming, K. A., y Bartholow, B. D. (2014). Alcohol cues, approach bias, and inhibitory control: applying a dual process model of addiction to alcohol sensitivity. *Psychology of Addictive Behavior*, 28, 85-96. doi:10.1037/a0031565
- Franken, I. H., Luijten, M., Van der Veen, F. M. y Van Strien, J. W. (2017). Cognitive control in young heavy drinkers: An ERP study. *Drug and Alcohol Dependence*, 175, 77-83. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.01.036
- Friedman, N. P. y Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology*, 133. doi: 10.1037/0096-3445.133.1.101
- Friedman, D. y Johnson, R. (2000). Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: A selective review. *Microscopy Research and Technique*, 51, 6-28. doi: 10.1002/1097-0029
- García-Moreno, L. M., Expósito, J., Sanhueza, C., y Angulo, M. T. (2008). Actividad prefrontal y alcoholismo de fin de semana en jóvenes. *Adicciones*, 20, 271-279. doi: 10.20882/adicciones.269
- García-Moreno, L. M., Expósito, J., Sanhueza, C., y Gil, S. (2009). Rendimiento cognitivo y consumo de alcohol durante los fines de semana en mujeres adolescentes. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 9, 75-91.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk L., Hayashi K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 8174-8179. doi: 10.1073/pnas.0402680101
- Gratton G., Coles M. G., y Donchin E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55, 468-84. doi: 10.1016/0013-4694(83)90135-9
- Griffin, M., DeWolf, M., Keinath, A., Liu, X., y Reder, L. (2013). Identical versus conceptual repetition FN400 and parietal old/new ERP components occur during encoding and predict subsequent memory. *Brain Research*, 1512, 68-77. doi:10.1016/j.brainres.2013.03.014

- Groh-Bordin, C., Busch, N. A., Herrmann, C. S., y Zimmer, H. D. (2007). Event related potential repetition effects at encoding predict memory performance at test. *Neuro Report*, 18, 1905–1909. doi: 10.1097/WNR.0b013e3282f2a61d
- Guerri, C. (2000). Cómo actúa el alcohol en nuestro cerebro. *Trastornos Adictivos*, 2, 14-25. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-como-actua-el-alcohol-nuestro-10016452>
- Guerri, C., y Pascual, M. (2010). Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol*, 44, 15–26. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.10.003
- Hanson, K. L., Cummins, K., Tapert, S. F., y Brown, S. A. (2011). Changes in neuropsychological functioning over 10 years following adolescent substance abuse treatment. *Psychology of Addictive Behaviors*, 25, 127-142. doi: 10.1037/a0022350
- Hartley, D. E., Elsabagh, S., y File, S. E. (2004). Binge drinking and sex: Effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 78, 611–619. doi: 10.1016/j.pbb.2004.04.027
- Heikkinen, N., Niskanen, E., Könönen, M., Tolmunen, T., Kekkonen, V., Kivimäki, P., ... Vanninen, R. (2017). Alcohol consumption during adolescence is associated with reduced grey matter volumes. *Addiction*, 112, 604–613. doi: 10.1111/add.13697
- Herman, A. M., Critchley, H. D., y Duka, T. (2018). Binge drinking is associated with attenuated frontal and parietal activation during successful response inhibition in fearful context. *The European Journal Neuroscience*, 50, 2297-2310. doi: 10.1111/ejn.14108
- Hermens, D. F., Lee, R. S. C., De Regt, T., Lagopoulos, J., Naismith, S. L., Scott, E. M., y Hickie, I. B. (2013). Neuropsychological functioning is compromised in binge drinking young adults with depression. *Psychiatry Research*, 210, 256–262. doi: 10.1016/j.psychres.2013.05.001
- Hiller-Sturmhöfel, S. y Spear, L. P. (2018). Binge drinking's effects on the developing brain: Animal models. *Alcohol Research: Current Reviews*, 39, 77-86. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104958/>
- Horn, J. L. (1965). A rationale and test for the number of factors in factor analysis. *Psychometrika*, 32, 179-185. doi: 10.1007/BF02289447
- Howel, N. A., Worbe, Y., Lange, I., Tait, R., Irvine, M., Banca, P., ... Voon, V. (2013). Increased ventral striatal volume in college-aged binge drinkers. *PLoS One*, 8, e74164. doi: 10.1371/journal.pone.0074164
- Huang, S., Holcomb, L. A., Cruz, S. M., y Marinkovic, K. (2018). Altered oscillatory brain dynamics of emotional processing in young binge drinkers. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 18, 43-57. doi: 10.3758/s13415-017-0551-7

- Hutchinson, J. B., Uncapher, M. R. y Wagner, A. D. (2009). Posterior parietal cortex and episodic retrieval: Convergent and divergent effects of attention and memory. *Learning and Memory* 16, 343–56. doi: 10.1101/lm.919109
- Jacobus, J., McQueeney, T., Bava, S., Schweinsburg, B. C., Frank, L. R., Yang, T. T., y Tapert S. F. (2009). White matter integrity in adolescents with histories of marijuana use and binge drinking. *Neurotoxicology and Teratology*, 31, 349–355. doi: 10.1016/j.ntt.2009.07.006
- Jeffreys, D. A. (1989) A face-responsive potential recorded from the human scalp. *Experimental Brain Research*, 78, 193–202. doi:10.1007/BF00230699
- Jennison K. M. (2004). The short-term effects and unintended long-term consequences of binge drinking in college: A 10-year follow-up study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 30, 659–684. doi: 10.1081/ada-200032331
- Joel, D., y Fausto-Sterling, A. (2016). Beyond sex differences: New approaches for thinking about variation in brain structure and function. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 71, 20150451. doi: 10.1098/rstb.2015.0451
- Johansson, M. y Mecklinger, A. (2003). The late posterior negativity in ERP studies of episodic memory: action monitoring and retrieval of attribute conjunctions. *Biological Psychology*, 64, 91–117. doi: 10.1016/S0301-0511(03)00104-2
- Johnson, C. A., Xiao, L., Palmer, P., Sun, P., Wang, Q., Wei, Y., ... Bechara, A. (2008). Affective decisionmaking deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent binge drinkers. *Neuropsychologia*, 46, 714–726. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.012
- Johnston, L. D., Miech, R. A., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., Schulenberg, J. E., y Patrick, M. E. (2018). Monitoring the future national survey results on drug use, 1975–2017: Overview, key findings on adolescent drug use. Institute for Social Research, The University of Michigan, Ann Arbor. Recuperado de: <http://monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-overview2017.pdf>
- Jones, S. A., Cservinka, A., y Nagel B. J. (2016). Binge drinking impacts dorsal striatal response during decision making in adolescents. *Neuroimage*. 129, 378–388. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.01.044
- Jones, S. A., Lueras, J. M., y Nagel, B. J. (2018). Effects of binge drinking on the developing brain . *Alcohol Research: Current Reviews*, 39, 87–96. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104956/>
- Joyce, C. y Rossion, B. (2005). The face-sensitive N170 and VPP components manifest the same brain processes: The effect of reference electrode site. *Clinical Neurophysiology*, 116 , 2613 – 2631. doi: 10.1016/j.clinph.2005.07.005
- Kamp, S. M., Bader, R., y Mecklinger, A. (2017). ERP subsequent memory effects differ between inter-item and unitization encoding tasks. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 30. doi:10.3389/fnhum.2017.00030

- Kraus, L., Baumeister, S. E., Pabst, A., y Orth, B. (2009). Association of average daily alcohol consumption, binge drinking and alcohol-related social problems: Results from the German epidemiological surveys of substance abuse. *Alcohol and Alcoholism*, 44, 314–320. doi: 10.1093/alcalc/agn110
- Kraus, L., Guttormsson, U., Leifman, H., Arpa, S., Molinaro, S., Monshouwer, K.,...Hibell, B. (2016). ESPAD Report 2015. Results from the European school survey project on alcohol and other drugs. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. Recuperado de: http://www.espad.org/sites/espad.org/files/ESPAD_report_2015.pdf
- Kvamme, T. L., Schmidt, C., Strelchuk, D., Chang-Webb, Y. C., Baek, K., y Voon, V. (2015). Sexually dimorphic brain volume interaction in college-aged binge drinkers. *NeuroImage. Clinical*, 10, 310–317. doi:10.1016/j.nicl.2015.12.004
- Lannoy, S., Billieux, J. y Maurage, P. (2014). Beyond inhibition: a dual-process perspective to renew the exploration of binge drinking. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 405. doi:10.3389/fnhum.2014.00405
- Lannoy, S., D'Hondt, F., Dormal, V., Billieux, J., y Maurage, P. (2017). Electrophysiological correlates of performance monitoring in binge drinking: Impaired error-related but preserved feedback processing. *Clinical Neurophysiology*, 128, 2110–2121. doi: 10.1016/j.clinph.2017.08.005
- Lannoy, S., D'Hondt, F., Dormal, V., Blanco, M., Brion, M., Billieux, J., Campanella, S., y Maurage, P. (2018). Electrophysiological correlates of emotional crossmodal processing in binge drinking. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 18, 1076–1088. doi: 10.3758/s13415-018-0623-3
- Lannoy S, Dormal V, Billieux J, Brion M, D'Hondt F, y Maurage P. (2018). A dual-process exploration of binge drinking: Evidence through behavioral and electrophysiological findings. *Addiction Biology*. 1–10. doi: 10.1111/adb.12685
- Lebel, C. y Beaulieu, C. (2011). Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. *The Journal of Neuroscience*, 31, 10937–47. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5302-10.2011
- Lenroot, R. K. y Giedd, J. N. (2010). Sex differences in the adolescent brain. *Brain and Cognition*, 72, 46–55. doi:10.1016/j.bandc.2009.10.008
- Lisdahl, K. M., Thayer, R., Squeglia, L. M., McQueeney, T. M., y Tapert, S. F. (2013). Recent binge drinking predicts smaller cerebellar volumes in adolescents. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 211, 17–23. doi:10.1016/j.psychresns.2012.07.009
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Correias, A., Crego, A., Maestú, F. y Rodríguez Holguín, S. (2017). The brain of binge drinkers at rest: Alterations in theta and beta oscillations in first-year college students with a binge drinking pattern. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11, 168. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00168

- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Doallo, S., Corral, M., Gómez-Suárez, A., y Rodríguez Holguín, S. (2013). Effects of a persistent binge drinking pattern of alcohol consumption in young people: A follow-up study using event-related potentials. *Alcohol and Alcoholism*, 48, 464-471. doi: 10.1093/alcalc/agt046
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Gómez-Suárez, A., Corral, M., Parada, M., ... Rodríguez Holguín, S. (2012). Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: A follow-up study. *Addiction*, 107, 1796-1808. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03908.x
- López-Caneda, E., Mota, N., Crego, A., Velasquez, T., Corral, M., Rodríguez Holguín, S., y Cadaveira, F. (2014). Anomalías neurocognitivas asociadas al consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes y adolescentes: Una revisión. *Adicciones* 26, 334-359. doi: 10.20882/adicciones.39
- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Corral, M., Doallo, S., y Cadaveira, F. (2014). Evolution of the binge drinking pattern in college students: Neurophysiological correlates. *Alcohol*, 48, 407-418. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.01.009
- Luciana, M., Collins, P. F., Muetzel, R. L. y Lim, K. O. (2013). Effects of alcohol use initiation on brain structure in typically developing adolescents. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 39, 345-355. doi: 10.3109/00952990.2013.837057
- MacKenzie, G., y Donaldson, D.I. (2007). Dissociating recollection from familiarity: electrophysiological evidence that familiarity for faces is associated with a posterior old/new effect. *NeuroImage*, 36, 454-463. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.12.005
- MacKenzie, G. y Donaldson, D. I. (2009). Examining the neural basis of episodic memory: Electrophysiological evidence that faces are recollected differently from names. *Neuropsychologia*, 47, 2756-2765. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.05.025
- Mangels, J. A., Picton, T. W., y Craik, F. I. M., (2001). Attention and successful episodic encoding: An event-related potential study. *Cognitive Brain Research* 11, 77-95. doi: 10.1016/S0926-6410(00)00066-5
- Martínez, A. M. y Benavente, R. (1998). *The AR Face Database* (CVC Tech. Rep. No 24). Bellaterra: Centre de Visió per Computador, Universitat Autònoma de Barcelona.
- Maurage, P., Joassin, F., Speth, A., Modave, J., Philippot, P., y Campanella, S. (2012). Cerebral effects of binge drinking: Respective influences of global alcohol intake and consumption pattern. *Clinical Neurophysiology*, 123, 892-901. doi:10.1016/j.clinph.2011.09.018
- Maurage, P., Pesenti, M., Philippot, P., Joassin, F., y Campanella, S. (2009). Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34, 111-118.
- McQueeny, T., Schweinsburg, B. C., Schweinsburg, A. D., Jacobus, J., Bava, S., Frank, L. R., y Tapert, S.F. (2009). Altered white matter integrity in adolescent binge drinkers.

- Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33, 1278–1285. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.00953.x
- Mecklinger, A., Rosburg, T., y Johanson, M. (2016). Reconstructing the past: The late posterior negativity (LPN) in episodic memory studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 68, 621–638. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.024
- Meda, S. A., Hawkins, K. A., Dager, A. D., Tennen, H., Khadka, S., Austad, C. S., ... Pearlson, G. D. (2018). Longitudinal effects of alcohol consumption on the hippocampus and parahippocampus in college students. *Biological Psychiatry.Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3, 610–617. doi: 10.1016/j.bpsc.2018.02.006
- Medina, K. L., McQueeney, T., Nagel, B. J., Hanson, K. L., Schweinsburg, A. D., y Tapert, S. (2008). Prefrontal cortex volumes in adolescents with alcohol use disorders: Unique gender effects. *Alcoholism, Clinical Experimental Research*, 32, 386–394. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00602.x
- Medina, K. L., Schweinsburg, A. D., Cohen-Zion, M., Nagel, B. J., y Tapert, S. F. (2007). Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal volume and asymmetry. *Neurotoxicology and Teratology*, 29, 141–152. doi: 10.1016/j.ntt.2006.10.010
- Mehrabian, A., y Russell, J. A. (1978). A questionnaire measure of habitual alcohol use. *Psychological Reports*, 43, 803–806. doi:10.2466/pr0.1978.43.3.803
- Montes-Santiago, J. y Roseiro-Sordo, M. (2018). Alcohol abuse numbers in Spain: Nearly 420,000 deaths in current century. *Revista Clínica Española*, 218, 386–388. doi: 10.1016/j.rce.2018.04.001
- Montesinos, J., Pascual, M., Pla, A., Maldonado, C., Rodríguez-Arias, M., Minarro, J., y Guerri, C. (2015). TLR4 elimination prevents synaptic and myelin alterations and long-term cognitive dysfunctions in adolescent mice with intermittent ethanol treatment. *Brain Behavior and Immunity*, 45, 233–244. doi: 10.1016/j.bbi.2014.11.015
- Moreno, M., Estevez, A. F., Zaldivar, F., Montes, J. M., Gutiérrez-Ferre, V. E., Esteban, L., ... Flores, P. (2012). Impulsivity differences in recreational cannabis users and binge drinkers in a university population. *Drug and Alcohol Dependence*, 124, 355–362. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.02.011
- Mota, N., Parada, M., Crego, A., Doallo, S., Caamaño-Isorna, F., Rodríguez Holguín, S., ... Corral, M. (2013). Binge drinking trajectory and neuropsychological functioning among university students: A longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 108–114. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.05.024
- Moure-Rodríguez, L., Piñeiro, M., Varela, M. C., Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F., y Caamaño-Isorna, F. (2016). Identifying predictors and prevalence of alcohol consumption among university students: Nine years of follow-up. *PLoS One*, 11, 1–15. doi:10.1371/journal.pone.0165514

- Murty, V. P., Calabro, F., y Luna, B. (2016). The role of experience in adolescent cognitive development: Integration of executive, memory, and mesolimbic systems. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 70, 46-58. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.07.034
- Nagel, B. J., Schweinsburg A. D., Phan V., y Tapert, S. (2005). Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Research*, 139, 181-190. doi: 10.1016/j.psychresns.2005.05.008
- National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (2004). NIAAA council approves definition of binge drinking. *NIAAA Newsletter*, 3, 3. Recuperado de: http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter_Number3.pdf
- Nederkorn, C., Baltus, M., Guerrieri, R., y Wiers, R. W. (2009). Heavy drinking is associated with deficient response inhibition in women but not in men. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 93, 331-336. doi: 10.1016/j.pbb.2009.04.015
- Nguyen-Louie, T. T., Tracas, A., Squeglia, L. M., Matt, G. E., Eberson-Shumate, S., y Tapert, S. F. (2016). Learning and memory in adolescent moderate, binge, and extreme-binge drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 40, 1895-1904. doi: 10.1111/acer.13160
- Nixon K. y Crews, F. T. (2002). Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of Neurochemistry*. 83, 1087-1093. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.01214.x
- Nixon, K. y McClain, J. A. (2010). Adolescence as a critical window for developing an alcohol use disorder: Current findings in neuroscience. *Current Opinion Psychiatry*, 23, 227-232. doi: 10.1097/YCO.0b013e32833864fe
- Nixon, S. J., Prather, R., y Lewis, B. (2014). Sex differences in alcohol-related neurobehavioral consequences. En: Sullivan, E., Pfefferbaum, A. (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology: Alcohol and the Nervous System*, 125, p. 253-272. Elsevier B.V., Amsterdam. doi:10.1016/B978-0-444-62619-6.00016-1
- Noël, X., Vander Linden, M., Brevers, D., Campanella, S., Hanak, C., Kornreich, C., y Verbanck, P. (2012). The contribution of executive functions deficits to impaired episodic memory in individuals with alcoholism. *Psychiatry Research*, 198, 116-22. doi: 10.1016/j.psychres.2011.10.007
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA), (2018). Informe 2018 alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016. Secretaría de Estado de Servicios Sociales, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Recuperado de http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018_Informe.pdf

- Olivares, E. I., Iglesias, J., Saavedra, C., Trujillo-Barreto, N. J., y Valdés-Sosa, M. (2015). Brain signals of face processing as revealed by event-related potentials. *Behavioural Neurology*, 2015, 514361. doi:10.1155/2015/514361
- Olivares, E. I., Saavedra, C., e Iglesias, J. (2012). Event-related potentials as neurophysiological markers of face perception and face recognition. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 44, 27–38. Recuperado de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-05342012000200003
- Organización Mundial de la Salud. (2014). Global status report on alcohol and health. Geneva: World Health Organization. Recuperado de: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf
- Organización Mundial de la Salud. (2017). *Adolescents: Health risks and solutions*. Geneva: World Health Organization. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs345/es/>
- Ostby, Y., Tamnes, C. K., Fjell A. M., Westlye, L. T., Due-Tønnessen P., y Walhovd, K. B. (2009). Heterogeneity in subcortical brain development: A structural magnetic resonance imaging study of brain maturation from 8 to 30 years. *Journal of Neuroscience*, 29, 11772–11782. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1242-09.2009
- Paller, K. A., Kutas, M., y Mayes, A. R. (1987). Neural correlates of encoding in an incidental learning paradigm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 67, 360–371. doi: 10.1016/0013-4694(87)90124-6
- Paller, K. A., y Wagner, A. D. (2002). Observing the transformation of experience into memory. *Trends in Cognitive Science* 6, 93–102. doi: 10.1016/S1364-6613(00)01845-3
- Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S., y Cadaveira, F. (2011a). Definición del concepto de consumo intensivo de alcohol adolescente (binge drinking). *Adicciones*, 23, 53-63. doi:10.20882/adicciones.167
- Parada, M., Corral, M., Caamano-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S., y Cadaveira, F. (2011b). Binge drinking and declarative memory in university students. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35, 1–10. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01484.x
- Parada, M., Corral, M., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguín, S., y Cadaveira, F. (2012). Executive functioning and alcohol binge drinking in university students. *Addictive Behaviors*, 37, 167–172. doi:10.1016/j.addbeh.2011.09.015
- Park, S. y Kim, M-S. (2018). An event-related potential study of spatial working memory in binge drinking college students. *PLoS One*, 13, e0203696. doi: 10.1371/journal.pone.0203696
- Pascual, M., Blanco, A. M., Cauli, O., Miñarro, J., y Guerri, C. (2007). Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural

- alterations in adolescent rats. *European Journal of Neuroscience*, 25, 541–550. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05298.x
- Peeters, M., Janssen, T., Monshouwer, K., Boendermaker, W., Pronk, T., Wiers, R., y Vollebergh, W. (2015). Weaknesses in executive functioning predict the initiating of adolescents alcohol use. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 16, 139-146. doi: 10.1016/j.dcn.2015.04.003
- Peeters, M., Vollebergh, W. A. M., Wiers, R. W., y Field, M. (2014). Psychological changes and cognitive impairments in adolescent heavy drinkers. *Alcohol and Alcoholism*, 49, 182–186. doi:10.1093/alcalc/agt162
- Petit, G., Kornreich, C., Dan, B., Verbanck, P., y Campanella, S. (2014). Electrophysiological correlates of alcohol-and non-alcohol-related stimuli processing in binge drinkers: A follow-up study. *Journal of Psychopharmacology*, 28, 1041–1052. doi: 10.1177/0269881114545663
- Petit, G., Kornreich, C., Maurage, P., Noël, X., Letesson, C., Verbanck, P., ... Campanella, S. (2012). Early attentional modulation by alcohol-related cues in young binge drinkers: An event-related potentials study. *Clinical Neurophysiology*, 123, 925-936. doi:10.1016/j.clinph.2011.10.042
- Petit, G., Kornreich, C., Noël, X., Verbanck, P., y Campanella, S. (2012). Alcohol- related context modulates performance of social drinkers in a visual Go/No-Go Task: A preliminary assessment of event- related potentials. *PLoS One*, 7, e37466. doi: 10.1371/journal.pone.0037466
- Petit, G., Kornreich, C., Verbanck, P., y Campanella, S. (2013). Gender differences in reactivity to alcohol cues in binge drinkers: A preliminary assessment of event-related potentials. *Psychiatry Research*, 209, 494-503. doi:10.1016/j.psychres.2013.04.005
- Pfefferbaum, A., Rohlfing, T., Pohl, K. M., Lane, B., Chu, W., Kwon, D., ... Sullivan, E. V. (2016). Adolescent development of cortical and white matter structure in the NCANDA sample: Role of sex, ethnicity, puberty, and alcohol drinking. *Cerebral Cortex*, 26, 4101-4121. doi:10.1093/cercor/bhv205
- Pitel A. L., Beaunieux, H., Witkowski, T., Vabret, F., Guillery-Girard, B., Quinette P,... Eustache, F. (2007). Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31, 1169–78. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00418.x
- Posey, D. y Mozayani, A. (2007). The estimation of blood alcohol concentration: Widmark revisited. *Forensic Science, Medicine and Pathology*, 3, 33-40. doi: 10.1385/FSMP:3:1:33
- Rugg, M. D. y Curran, T., (2007). Event-related potentials and recognition memory. *Trends in Cognitive Science*, 11, 251–257. doi: 10.1016/j.tics.2007.04.004

- Rugg, M. D., Schloerscheidt, A. M., Doyle, M. C., Cox, C. J. y Patching, G. R. (1996). Event-related potentials and the recollection of associative information. *Cognitive Brain Research*, 4, 297–304. doi: 10.1016/S0926-6410(96)00067-5
- Salas-Gomez, D., Fernandez-Gorgojo, M., Pozueta, A., Diaz-Ceballos, I., Lamarain, M., Perez, C., y Sanchez-Juan, P. (2016). Binge drinking in young university students is associated with alterations in executive functions related to their starting age. *PLoS One*, 11, e0166834. doi:10.1371/journal.pone.0166834
- Sanquist, T. F., Rohrbaugh, J. W., Syndulko, K., y Lindsley, D. B.. (1980). Electrocorical signs of levels of processing: Perceptual analysis and recognition memory. *Psychophysiology*, 17, 568–576. doi: 10.1111/j.1469-8986.1980.tb02299.x
- Sanhueza, C., García-Moreno, L. M., y Expósito, J., (2011). Weekend alcoholism in youth and neurocognitive aging. *Psicothema*, 23, 209–214. Recuperado de <http://www.psicothema.com/psicothema.asp?id=3872>
- Scaife, J.C., y Duka, T. (2009). Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 93, 354–362. doi:10.1016/j.pbb.2009.05.015
- Schweinsburg, A. D., McQueeny, T., Nagel, B. J., Eyler, L. T., y Tapert, S. F.(2010). A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol* 44, 111–117. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.09.032
- Schweinsburg, A. D., Schweinsburg, B. C., Nagel, B. J., Eyler, L. T., y Tapert, S. F. (2011). Neural correlates of verbal learning in adolescent alcohol and marijuana users. *Addiction* 106, 564–573. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03197.x
- Sebastián-Gallés, N., Martí, M., Carreiras, M., y Cuetos, F. (2000). *LEXESP: Léxico informatizado del español*. Barcelona: Universitat de Barcelona.
- Shin, E., Hopfinger, J. B., Lust, S. A., Henry, E. A., y Bartholow, B. D. (2010). Electrophysiological evidence of alcohol-related attentional bias in social drinkers low in alcohol sensitivity. *Psychology of Addictive Behaviors*, 24, 508–515. doi:10.1037/a0019663
- Silveri, M. M., Cohen-Gilbert, J., Crowley, D. J., Rosso, I. M., Jensen, J. E., y Sneider, J. T. (2014). Altered anterior cingulate neurochemistry in emerging adult binge drinkers with a history of alcohol-induced blackouts. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 38, 969–979. doi: 10.1111/acer.12346
- Silveri, M. M., Dager, A. D., Cohen-Gilbert, J. E., y Sneider, J. T. (2016). Neurobiological signatures associated with alcohol and drug use in the human adolescent brain. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 70, 244-259. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.042
- Simons, J. S. y Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Review Neuroscience*, 4, 637–648. doi: 10.1038/nrn1178

- Smith J. L., De Blasio F. M., Iredale J. M., Matthews A. J., Bruno R., Dwyer M., ... Mattick R. P. (2017). Verbal learning and memory in cannabis and alcohol users: An event-related potential investigation. *Frontiers in Psychology*, 8, 2129. doi: 10.3389/fpsyg.2017.02129
- Smith J. L., Iredale J. M. y Mattick, R. P. (2016). Sex differences in the relationship between heavy alcohol use, inhibition and performance monitoring: Disconnect between behavioural and brain functional measures. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 254, 103-111. doi: 10.1016/j.pscychresns.2016.06.012
- Smith, J. L., y Mattick, R. P. (2013). Evidence of deficits in behavioural inhibition and performance monitoring in young female heavy drinkers. *Drug and Alcohol Dependence*, 133, 398-404. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.06.020
- Smith, J. L., Mattick, R. P. y Sufani, C. (2015). Female but not male young heavy drinkers display altered performance monitoring. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 233, 424-435. doi: 10.1016/j.pscychresns.2015.07.014
- Smith, J. L., Mattick, R. P. y Sufani, C. (2017). Error detection and behavioural inhibition in young heavy drinkers. *Drug and Alcohol Dependence*, 171, 20-30. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.11.016
- Smith, K. W., Gierski, F., Andre, J., Dowell, N. G., Cercignani, M., Naassila, M., y Duka, T. (2015). Altered white matter integrity in whole brain and segments of corpus callosum, in young social drinkers with binge drinking pattern. *Addiction Biology*, 22, 490-501. doi:10.1111/adb.12332
- Sneider, J. T., Cohen-Gilbert, J. E., Crowley, D. J., Paul, M. D., y Silveri, M. M. (2013). Differential effects of binge drinking on learning and memory in emerging adults. *Journal of Addiction Research & Therapy, Suppl 7*. doi:10.4172/2155-6105.S7-006
- Sommer, K., Vita, S. y De Pascallis, V. (2018). The late posterior negativity in episodic memory: A correlate of stimulus retrieval?. *Biological Psychology*, 133, 44-53. doi: 10.1016/j.biopsycho.2018.01.016
- Sousa, S. S., Sampaio, A., Marques, P., López-Caneda, E., Gonçalves, F. O., y Crego, A. (2019). Functional and structural connectivity of the executive control network in college binge drinkers. *Addictive Behaviors*, en prensa (prepublicado online junio 2019: 99:106009). doi:10.1016/j.addbeh.2019.05.033
- Sousa S. S., Sampaio, A., Marques, P., Gonçalves, Ó. F. y Crego, A. (2017). Gray matter abnormalities in the inhibitory circuitry of young binge drinkers: A voxel-based morphometry study. *Frontiers in Psychology*, 8, 1567. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01567
- Spaniol, J. Davidson, P. S., Kim, A. S., Han H., Moscovitch M., y Grady C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: Meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, 47, 1765-1779. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.028

- Spear L. P. (2011). Adolescent neurobehavioral characteristics, alcohol sensitivities, and intake: Setting the stage for alcohol use disorders?. *Child development perspectives*, 5, 231–238. doi:10.1111/j.1750-8606.2011.00182.x
- Spear, L. P. y Swartzwelder, H. S. (2014). Adolescent alcohol exposure and persistence of adolescent-typical phenotypes into adulthood: a mini-review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 45, 1–8. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.04.012
- Squeglia, L. M., Jacobus, J., Sorg, S. F., Jernigan, T. L., y Tapert, S. F. (2013). Early adolescent cortical thinning is related to better neuropsychological performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19, 962–970. doi:10.1017/S1355617713000878
- Squeglia, L. M., Pulido, C., Wetherill, R. R., Jacobus, J., Brown, G. G., y Tapert, S. F. (2012). Brain response to working memory over three years of adolescence: Influence of initiating heavy drinking. *Journal of Studies of Alcohol & Drugs*, 73, 749-760.
- Squeglia, L. M., Rinker, D. A., Bartsch, H., Castro, N., Chung, Y., Dale, A. M., ... Tapert, S. F. (2014). Brain volume reductions in adolescent heavy drinkers. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 9, 117-125. doi: 10.1016/j.dcn.2014.02.005
- Squeglia, L. M., Schweinsburg, A. D., Pulido, C., y Tapert, S. F. (2011). Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: Differential gender effects. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 35, 1831-1841. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01527.x
- Squeglia, L. M., Sorg, S. F., Schweinsburg, A. D., Wetherill, R. R., Pulido, C., y Tapert, S. F. (2012). Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology*, 220, 529–539. doi:10.1007/s00213-011-2500-4
- Squeglia, L. M., Spadoni, A. D., Infante, M. A., Myers, M. G., y Tapert, S. F. (2009). Initiating moderate to heavy alcohol use predicts changes in neuropsychological functioning for adolescent girls and boys. *Psychology of Addictive Behaviors*, 23, 715–722. doi:10.1037/a0016516
- Squeglia, L. M., Tapert, S. F., Sullivan, E. V., Jacobus, J., Meloy, M.J., Rohlfing, T., y Pfefferbaum, A. (2015). Brain development in heavy drinking adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 172, 531–542. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101249
- Squire, L. R. (1992). Declarative and non declarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4, 230–43. doi: 10.1162/jocn.1992.4.3.232
- Stiles, J. y Jernigan, T. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology Review*, 20, 327–48. doi: 10.1007/s11065-010-9148-4
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2009). Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: Volume I. Summary of National Findings. (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-38A, HHS Publication No. SMA 10-

- 4856). Rockville, MD. Recuperado de http://www.gmhc.org/files/editor/file/a_pa_nat_drug_use_survey.pdf
- Tacikowski, P., Cygan, H. B. y Nowicka, A. (2014). Neural correlates of own and close-other's name recognition: ERP evidence. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 194. doi: 10.3389/fnhum.2014.00194
- Tacikowski, P., Jednorog, K., Marchewka, A., y Nowicka, A. (2011). How multiple repetitions influence the processing of self-, famous and unknown names and faces: An ERP study. *International Journal of Psychophysiology*, 79, 219–230. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2010.10.010
- Taffe, M. A., Kotzebue, R. W., Crean, R. D., Crawford, E. F., Edwards, S. y Mandyam, C. D. (2010). Long-lasting reduction in hippocampal neurogenesis by alcohol consumption in adolescent nonhuman primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 11104–11109. doi:10.1073/pnas.0912810107
- Tapert, S. F., Cheung, E. H., Brown, G. G., Frank, L. R., Paulus, M. P., Schweinsburg, A. D., ... Brown, S. A. (2003). Neural response to alcohol stimuli in adolescents with alcohol use disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60, 727–735. doi: 10.1001/archpsyc.60.7.727
- Tapert, S. F. y Schweinsburg, A. D. (2005). The human adolescent brain and alcohol use disorders. En: Galanter, M., Lowman, C., Boyd, G. M., Faden, V. B., Witt, E., Lagressa, D. (eds), *Recent Developments in Alcoholism. Recent Developments in Alcoholism* (Alcohol Problems in Adolescents and Young Adults), vol 17. Springer, Boston, MA. doi: 10.1007/0-306-48626-1_9
- Tapert, S. F., Schweinsburg, A. D., Barlett, V. C., Brown, S. A., Frank, L. R., Brown, G. G. Meloy, M. J. (2004). Blood oxygen level dependent response and spatial working memory in adolescents with alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 1577-1586. doi: 10.1097/01.alc.0000141812.81234.a6
- Townshend J. M. y Duka T. (2005). Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 317-325. doi: 10.1097/01.alc.0000156453.05028.f5
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. New York: Oxford University Press
- Uncapher, M. y Wagner, A. (2009). Posterior parietal cortex and episodic encoding: Insights from fMRI subsequent memory effects and dual-attention theory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91, 139–154. doi: 10.1016/j.nlm.2008.10.011
- Varela, J., Braña, T., Real, E., y Rial, A. (2005) *Validación empírica do AUDIT (cuestionario de identificación dos trastornos debidos ó consumo de alcohol) na poboación xeral galega (Validation of AUDIT for Galician population)*. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade-SERGAS, Xunta de Galicia.
- Vetreno, R. P. y Crews, F. T. (2015). Binge ethanol exposure during adolescence leads to a persistent loss of neurogenesis in the dorsal and ventral hippocampus that is associated

- with impaired adult cognitive functioning. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 1–12. doi: 10.3389/fnins.2015.00035
- Vetreno, R. P., Yaxley, R., Paniagua, B., Johnson, G. A. y Crews, F. T. (2017). Adult rat cortical thickness changes across age and following adolescent intermittent ethanol treatment. *Addiction biology*, 22, 712–723. doi:10.1111/adb.12364
- Voss, J. L. y Paller, K. A. (2008). Neural substrates of remembering: Electroencephalographic studies. En J. Byrne (Ed.), *Learning and memory: A comprehensive reference*, 3, 79 - 97. Oxford: Elsevier. doi: 10.1016/B978-012370509-9.00106-6
- Wagner, A. D., Schacter, D. L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A. M., ... Buckner, R. L. (1998). Building memories: Remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science*, 281, 1188-1191, doi: 10.1126/science.281.5380.1188
- Weissenborn, R. y Duka, T. (2003). Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: Their relationship to drinking habits. *Psychopharmacology*, 165, 306-312. doi: 10.1007/s00213-002-1281-1
- Werkle-Bergner, M., Muller, V., Li, S. C. y Lindenberger, U. (2006). Cortical EEG correlates of successful memory encoding: Implications for lifespan comparisons. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 839–854. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.009
- Wetherill, R. R., Squeglia, L. M., Yang, T. T. y Tapert, S. F. (2013). A longitudinal examination of adolescent response inhibition: Neural differences before and after the initiation of heavy drinking. *Psychopharmacology*, 230, 663-671. doi: 10.1007/s00213-013-3198-2
- Wilding, E. L. y Ranganath, C. (2012). Electrophysiological correlates of episodic memory processes. In S. J. Luck y E. Kappenman (Eds.), *The Oxford handbook of ERP components* (pp. 373–396). Oxford, UK: Oxford University Press.
- Wilding, E. L. y Rugg, M. D. (1996). An event-related potential study of recognition memory with and without retrieval of source. *Brain*. 119, 889–905. doi: 10.1093/brain/119.3.889
- Wilsnack, R. W., Wilsnack, S. C., Gmel, G., y Kantor, L. W. (2018). Gender differences in binge drinking. *Alcohol research: Current Reviews*, 39, 57–76. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104960/>
- Winward, J. L., Bekman, N. M., Hanson, K. L., Lejuez, C. W. y Brown, S. A. (2014). Changes in emotional reactivity and distress tolerance among heavy drinking adolescents during sustained abstinence. *Alcoholism Clinical Experimental Research*, 38, 1761–1769. doi:10.1111/acer.12415
- Worbe, Y., Irvine, M., Lange, I., Kundu, P., Howell, N. A., Harrison N. A., Bullmore E, T., ... Voon, V. (2014). Neuronal correlates of risk-seeking attitudes to anticipated losses in binge drinkers. *Biological Psychiatry*, 79, 717-724. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.11.028

- Xiao, L., Bechara, A., Gong, Q., Huang, X., Li, X., Xue, G., ... Johnson, C. A. (2013). Abnormal affective decision making revealed in adolescent binge drinkers using a functional magnetic resonance imaging study. *Psychology of Addictive Behaviors*, 27, 443-454. doi:10.1037/a0027892
- Xiao, L., Bechara, A., Grenard, L. J., Stacy, W. A., Palmer, P., Wei, Y.,... Johnson, C. A. (2009). Affective decision-making predictive of Chinese adolescent drinking behaviors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 547-557. doi:10.1017/S1355617709090808
- Yonelinas, A. P. (2002). The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language*, 46, 441-517. doi: 10.1006/jmla.2002.2864





ANEXOS

ANEXO I. INFORME DEL COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA USC

ANEXO II. TRABAJO PUBLICADO DERIVADO DEL ESTUDIO I





MARIA DEL MAR YLLERA FERNÁNDEZ , PROFESORA TITULAR Y PRESIDENTA DEL
COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA,

INFORMA:

Que de acuerdo con lo establecido en el artículo 23 (2d)de la resolución de 20 de diciembre de 2010, (B.O.E. del 21-12-10) por la que se convocan ayudas para la realización de proyectos de investigación y acciones complementarias dentro del Programa Nacional de Proyectos de Investigación Fundamental, en el marco del VI Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2008-2011 el proyecto de esta Universidad titulado: **“Consumo intensivo intermitente de alcohol (binge drinking): Prevalencia y valoración neurocognitiva en jóvenes universitarios. Estudio de seguimiento”** y del que es Investigador Principal el profesor/a de la Universidad D./Dña **Socorro Rodríguez Holguin** ha sido examinado por el Comité de Bioética de esta Universidad, reunido el veintiuno de enero del presente año, cumpliendo en su protocolo experimental los requisitos exigidos.

Y para que así conste se expide el presente documento en Santiago de Compostela a veintiuno de enero del año dos mil once.



M. del Mar Yllera



Electrophysiological Anomalies in Face–Name Memory Encoding in Young Binge Drinkers

Rocio Folgueira-Ares, Fernando Cadaveira, Socorro Rodríguez Holguín,
Eduardo López-Caneda, Alberto Crego and Paula Pazo-Álvarez*

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2017.00216/full>

